

Therapie der diabetischen Ketoazidose im Kindes- und Jugendalter in zwei kinderdiabetologischen Zentren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von:

Dagmar Telleis

geb. am 10. Oktober 1980 in Potsdam

angefertigt an:

Medizinische Fakultät - Universität Leipzig

Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche

Betreuer:

Prof. Dr. med. Wieland Kiess

PD Dr. med. Thomas Kapellen

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	1
2	Einleitung	3
3	Theoretische Grundlagen	6
3.1	Diabetes mellitus	6
3.2	Diabetische Ketoazidose	11
3.3	Komplikationen der Diabetischen Ketoazidose	14
4	Zielsetzung der Arbeit	17
5	Probanden und Methodik	19
5.1	Probandenauswahl	19
5.2	Datenerfassung	20
6	Statistische Auswertung	24
7	Ergebnisse	26
7.1	ProbandInnen	26
7.1.1	Anthropometrische Werte	26
7.1.2	Labordaten	28
7.2	Parameter zur Einschätzung des Therapieerfolges	30
7.2.1	Flüssigkeitssubstitution	31
7.2.2	Insulinsubstitution	32
7.2.3	Kaliumsubstitution	34
7.2.4	Glukosesubstitution	34
7.2.5	Bikarbonattherapie	35

7.3	Unerwünschte Ereignisse	37
7.3.1	Hypoglykämien	37
7.3.2	Hypokaliämien	37
8	Diskussion	39
8.1	Therapieansatz im Literaturvergleich	39
8.2	Prävention von Spätkomplikationen	47
9	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	52
10	Danksagung	54
11	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	54

Tabellenverzeichnis

1	Leitlinien zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose im Kinder- und Jugendalter	5
2	Übersicht über die Typen des Diabetes	7
3	Darstellung der Therapieschemata in Zentrum A und B	18
4	Einteilung der substituierten Flüssigkeiten in Glukose- und Nicht-Glukosehaltige Lösungen	22
5	Vergleich anthropometrischer Daten bei Aufnahme von Kindern mit Diabetischer Ketoazidose in den zwei Probandenkollektiven	27
6	Vergleich klinischer Charakteristika bei Aufnahme von Kindern mit Diabetischer Ketoazidose in den zwei Probandenkollektiven	28
7	Vergleich laborchemischer Charakteristika bei Aufnahme von Kindern mit Diabetischer Ketoazidose in den zwei Probandenkollektiven	30
8	Vergleich der Rekonvaleszenzzeiten in den Zentren	31
9	Vergleich der Flüssigkeitssubstitution in Therapieintervallen in den Zentren	32
10	Vergleich der Insulinsubstitution zu Therapiebeginn und kumulativ bis Durchbrechung der DKA in den Zentren	33
11	Vergleich der Kaliumsubstitution in den Zentren	34
12	Vergleich des Zeitpunkts der Glukosesubstitution seit Therapiebeginn und nach BZ	35
13	Vergleich des Bikarbonateffektes in Hinblick auf die Durchbrechung der DKA in Zentrum A	36
14	Vergleich des Bikarbonateffektes in Hinblick auf die Durchbrechung der DKA in Zentrum B	36

15	Vergleich des Auftretens unerwünschter Therapiewirkungen in den Zentren	37
----	---	----

Abbildungsverzeichnis

1	Prognose der Entwicklung der Diabetesprävalenz weltweit über 30 Jahre . .	6
2	Ätiologische Faktoren des Diabetes mellitus	8
3	Entstehung der Diabetischen Ketoazidose	13
4	Laborchemische Aufnahmeparameter	29
5	Übersicht über Rekonvaleszenzzeiten in den Zentren	31
6	Anteilmäßiges Auftreten unerwünschter Ereignisse in den Zentren	38

1 Abkürzungsverzeichnis

- ADA - American Diabetes Association
- BMI - Body-Mass-Index
- BZ - Blutzucker
- DDG - Deutsche Diabetes Gesellschaft
- DKA - Diabetische Ketoazidose
- ESPE - European Society for Paediatric Endocrinology
- GADA - Glutamatdecarboxylase-Antikörper
- HCO_3 - Bikarbonat
- HCT - Hydrochlorthiazid
- HLA - Human Leucocyte Antigen
- IAA - Insulin Autoantikörper
- ICA - Inselzellantikörper
- ISPAD - International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
- KG - Körpergewicht
- Max. - Maximum
- MD - Median
- Min. - Minimum
- MSH - Mundschleimhaut

- MW - Mittelwert
- NaHCO_3 - Natriumbikarbonat
- OGTT - Oraler Glukose-Toleranztest
- SDS - Standard Deviation Score
- VDT - Venöser Dauertropf
- WHO - World Health Organization

2 Einleitung

Eine der häufigsten Erkrankungen weltweit mit Tendenz zu steigender Prävalenz stellt der Diabetes mellitus dar, eine Erkrankung, die zu lebensqualitätseinschränkenden Sekundärerkrankungen und lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann.

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine dieser lebensbedrohlichen Erkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, selten auch mit Typ 2. Sie gehört eigentlich zu den Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1, tritt aber in fast 25 % aller Fälle bei der Erstmanifestation des Diabetes mellitus Typ 1 auf [83] (in Sachsen sogar in fast 30 % [39]) und führt dadurch häufig erst zur Diagnosestellung. In nicht wenigen Fällen kann es zu Fehldiagnosen oder Verzögerungen der Diagnose kommen [61].

Die diabetische Ketoazidose beruht auf einem Insulinmangel im Rahmen des Diabetes mellitus Typ 1, der zu verminderter Glukoseverwertung und somit zu einer alternativen Energiegewinnung der Zellen über Ketonkörper führt. Letztere sowie Glukose werden metabolisiert und renal ausgeschieden. Wird ein Übermaß an Ketonkörpern gebildet, führt dies unter anderem zur metabolischen Azidose [46].

Eine seltene, aber generell unvorhersagbare und meist letale Komplikation der DKA ist das Hirnödem. Zum Hirnödem kommt es durchschnittlich in 1 % der Fälle, allerdings liegt die Mortalität bei 21-90 % [78]. Das Hirnödem ist somit vermutlich die häufigste Diabetes-assoziierte Todesursache bei Kindern. Die effektivsten Methoden, das Hirnödem zu vermeiden, sind die Prävention der DKA sowie deren schnelle und komplikationslose Therapie.

Bezüglich der Therapie der DKA im Kindes- und Jugendalter gibt es kontroverse Ansichten, besonders, um Komplikationen zu vermeiden. Rehydrierung, Insulin- und Kaliumsubstitution sind die Grundpfeiler der therapeutischen Behandlung. Hinsichtlich des Volumens und der Zeitdauer der Flüssigkeitssubstitution gehen die Meinungen jedoch sehr auseinander. Dasselbe gilt bei Fragen die Insulintherapie, einen Insulinbolus oder die Dosierung des Insulins allgemein betreffend, wobei die Gabe eines initialen Insulinbolus mittlerweile keine

Empfehlung der Leitlinien mehr darstellt. Gleichgeartete Debatten wurden zum Einsatz von Bikarbonaten und zur Kaliumsubstitution geführt. Neuerdings mehren sich Meinungen, die eine niedrigere Insulindosierung als bisher zur Behandlung der DKA für sicher und effizient halten [65] [91]. Im Jahr 2009 wurden die Leitlinien der DDG evidenzbasiert überarbeitet veröffentlicht. Hier wird die kontinuierliche Gabe von Insulin mit 0,1 IE/kgKG/h empfohlen, bei jüngeren Kindern gegebenenfalls auch mit reduzierter Dosis von 0,05 IE/kgKG/h. Die Erstmaßnahme bei der Behandlung der Ketoazidose besteht weiterhin in der Substitution von Flüssigkeit. Bikarbonat wird erst ab einem pH-Wert $< 6,9$ empfohlen [56]. Die Leitlinien der American Diabetes Association (ADA) [112] sowie der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) [111] sind diesen sehr ähnlich (siehe Tabelle 1).

Um unterschiedliche Therapieaspekte hinsichtlich einer möglichen Verbesserung der Behandlung der DKA im Kindes- und Jugendalter zu kommentieren, werden in dieser Arbeit zwei verschiedene Therapieschemata verglichen.

	DDG	ADA	ISPAD
Kaliumsubstitution	bei Hypokaliämie mit Beginn der Flüssigkeitssubstitution, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulinsubstitution, bei Hyperkaliämie mit Beginn der Urinproduktion, 40 mmol/l, max. 0,5 mmol/kg/h	bei Hypokaliämie vor Beginn der Insulinsubstitution, bei Hyperkaliämie mit Beginn der Urinproduktion	bei Hypokaliämie mit Beginn der Flüssigkeitssubstitution, bei Normokaliämie mit Beginn der Insulinsubstitution, bei Hyperkaliämie mit Beginn der Urinproduktion, 20 - 40 mmol/l, max. 0,5 mmol/kg/h
Flüssigkeitssubstitution	10-20 ml/kg in 1.-2. Stunde, dann Defizitausgleich über 36-48 h	10-20 ml/kg in 1.-2. Stunde, dann Defizitausgleich über 48 h	10 ml/kg in 1. Stunde, dann Defizitausgleich über 48 h
Insulinsubstitution	1-2 h nach Flüssigkeitssubstitution, 0,1 U/kg/h, keine Unterbrechung bis pH > 7,3, bei jüngeren Kindern 0,05 U/kg/h	1-2 h nach Flüssigkeitssubstitution, 0,1 U/kg/h, keine Unterbrechung bis pH > 7,3 und $\text{HCO}_3^- > 15$, ggfs. 0,05 U/kg/h bei hoher Sensitivität	1-2 h nach Flüssigkeitssubstitution, 0,1 U/kg/h, keine Unterbrechung bis pH > 7,3 und $\text{HCO}_3^- > 15$, ggfs. 0,05 U/kg/h bei hoher Sensitivität
Bikarbonatsubstitution	bei pH < 6,9	bei pH < 6,9, Hyperkaliämie	bei pH < 6,9, lebensbedrohliche Hyperkaliämie

Tabelle 1: Leitlinien zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose im Kinder- und Jugendalter

3 Theoretische Grundlagen

3.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für eine ätiologisch heterogene Gruppe von Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels, deren gemeinsames Charakteristikum die Hyperglykämie ist. Sie ist eine chronische Erkrankung, die weltweit jährlich an Inzidenz zunimmt und mit schweren Komplikationen einhergehen kann. Laut einer Schätzung der World Health Organisation (WHO) wird allein in Deutschland die Zahl der Erkrankten von ca. 2.627.000 im Jahr 2000 auf ca. 3.771.000 im Jahr 2030 zunehmen (siehe Abbildung 1) (www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index4.html).

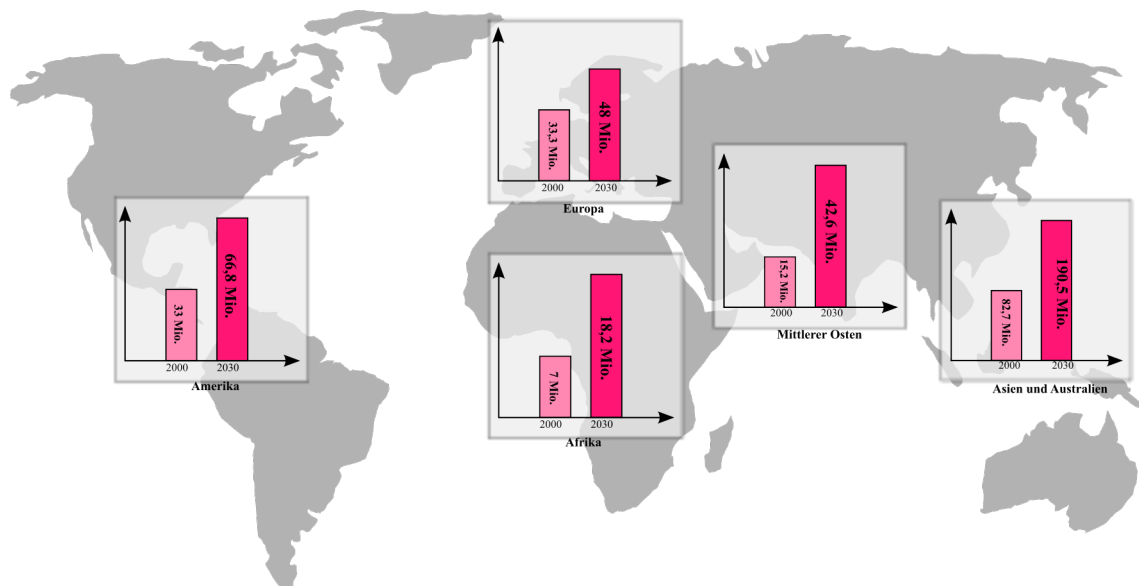


Abbildung 1: Prognose der Entwicklung der Diabetesprävalenz weltweit über 30 Jahre

Pathophysiologisch entsteht Diabetes mellitus aufgrund eines Mangels an Insulin, einem Hormon, das im Pankreas produziert wird. Je nach Ursache des Insulinmangels unterscheidet man neben anderen spezifischen, aber eher selteneren Formen, zwei Typen des Diabetes.

Beim Typ 1 liegt das Defizit an Insulin aufgrund einer Funktionsstörung des Pankreas selbst

	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2	monogener Diabetes	Gestations- diabetes
Ursache	Beta-Zellverlust	Beta-Zelldysfunktion, Insulinrestistenz	Beta-Zelldysfunktion	Östrogen, Gestagen
Antikörper	80% ICA, 90% GAD positiv	ICA negativ, GAD möglich positiv	ICA und GAD negativ	10% ICA, 10% GAD positiv
Manifestationsalter	meist Kinder	meist Ältere	unter 25 Jahren	Schwangerschaft
Körpergewicht	meist normalgewichtig	meist übergewichtig	normalgewichtig	

Tabelle 2: Übersicht über die Typen des Diabetes

vor, so dass nur wenig oder gar kein Insulin produziert wird. Es besteht ein absoluter Insulinmangel. Nach der American Diabetes Association (ADA) sowie der WHO wird der Diabetes Typ 1 weiter unterteilt in Typ 1a und 1b. Diabetes mellitus Typ 1a resultiert aus einem Autoimmunprozess, Typ 1b wird als idiopathisch bezeichnet und entsteht aus einer Insulinopenie unklarer Ursache [3]. Vor der Entdeckung des Insulins in den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts führte die Diagnose des Diabetes mellitus Typ 1 in jedem Fall zum frühzeitigen Tod des Patienten [87].

Beim Diabetes mellitus Typ 2 liegt ein relativer Insulinmangel durch Resistenz vor. Beide Ursachen führen letzten Endes zur Hyperglykämie und somit zum Krankheitsbild des Diabetes mellitus. Für gewöhnlich ist Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert mit anderen Charakteristika der Insulinresistenz wie Hyperlipidämie, Hypertension, Adipositas und Nephropathie. Seltenerer Formen des Diabetes sind monogener Diabetes (früher MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young, heute zu Typ 3 zählend) und der Gestationsdiabetes (Typ 4) (siehe Tabelle 2).

Sekundäre Formen des Diabetes werden unter Typ 3 zusammengefasst und treten bei Erkrankungen des Pankreas (chronische Pankreatitis, Tumor, Mukoviszidose, nach Resektion), bei Phäochromozytom, Akromegalie, Morbus Cushing und Medikamenteninduziert [33] auf. Zudem gibt es genetisch determinierte Erkrankungen, die Diabetes beinhalten wie Wolfram Syndrom (verbunden mit Taubheit, Optikusatrophie, Diabetes insipidus), Rogers Syndrom (verbunden mit Taubheit und Thiaminsensibler Anämie) und weitere [50]. Eine kurze Übersicht über die Ätiologien des Diabetes gibt Abbildung 2 2.

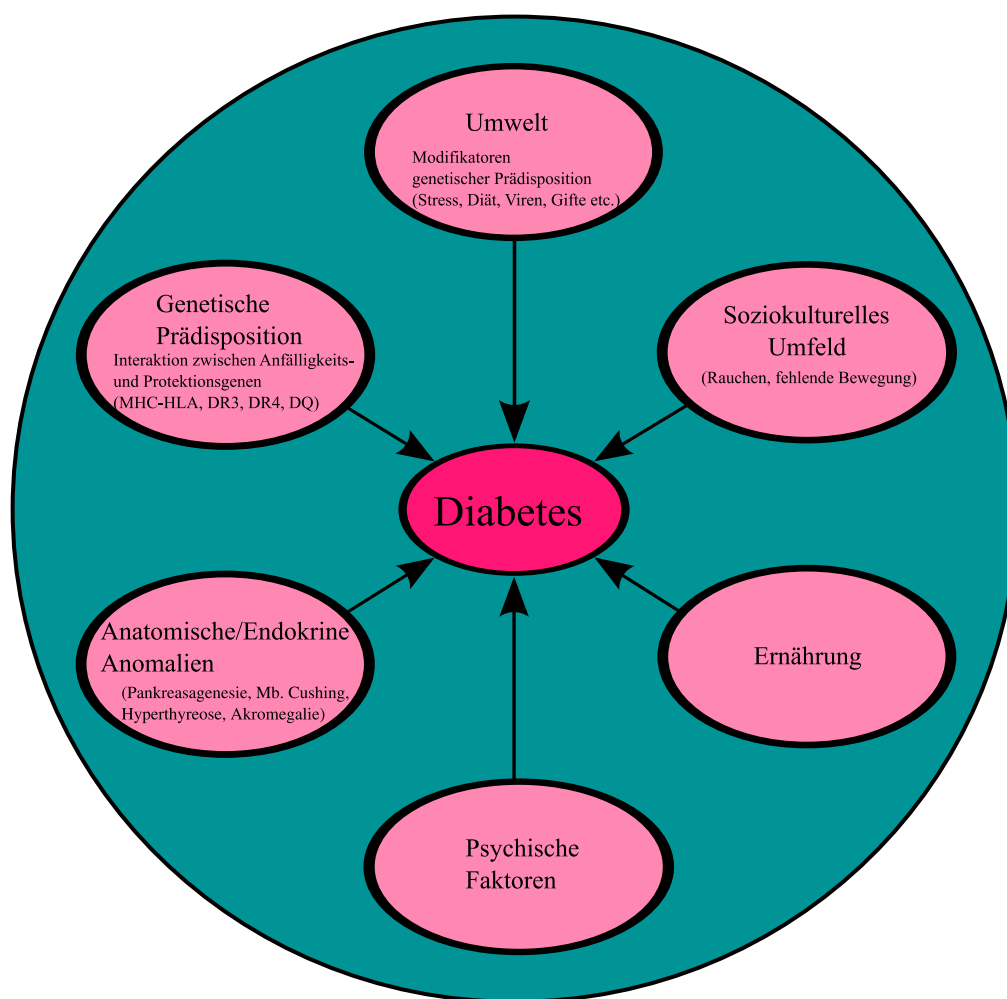


Abbildung 2: Ätiologische Faktoren des Diabetes mellitus

Die Erstdiagnose Diabetes mellitus wird häufig erst anhand der Stoffwechselentgleisung ge-

stellt. Spätkomplikationen sind zahlreich. So gehören Mikroangiopathien wie die diabetische Nephropathie, die diabetische Retinopathie und die diabetische Neuropathie dazu sowie Makroangiopathien, welche sich als koronare Herzkrankheit, arterielle Verschlusskrankheit oder als Apoplex manifestieren können. Diese Komplikationen können bei frühem Therapiebeginn vermieden werden, daher ist es wichtig, Erstsymptome zu erkennen. Hierzu zählen starker Durst, häufiges Urinieren [40], Gewichtsverlust oder Leistungsschwäche.

Bei Kindern und Jugendlichen steht der Diabetes mellitus Typ 1 im Vordergrund, dennoch mehren sich aber auch hier Fälle des Typs 2, des sogenannten "Altersdiabetes" (>90% vs. <10% [20]).

Diabetes mellitus Typ 1 entsteht aufgrund einer Zerstörung der B-Zellen der Langerhansschen Inseln, wodurch es zu einem absoluten Insulinmangel kommt. Im Hinblick auf die Altersgipfel für die höchsten Inzidenzraten gibt es unterschiedliche Angaben, ein definitiver Gipfel besteht jedoch unbestritten zu Beginn der Pubertät [1] [5] [74]. Die Destruktion geschieht auf dem Boden einer Autoimmuninsulinitis, für die der Nachweis von Inselzell-Autoantikörpern spricht (ICA). Zu diesen gehören Insulinautoantikörper (IAA) (wobei diese zwar starke, aber nicht ausreichend spezifische Prädiktoren für Diabetes Typ 1 sind), Antikörper gegen die Glutamatdecarboxylase der B-Zellen (GADA) und Antikörper gegen Tyrosinphosphatase IA-2 (IA-A2). Diese Antikörper können häufig schon Jahre vor der Manifestation nachgewiesen werden [97]. Dafür stehen zwei Screening-Methoden bei Verdacht auf Diabetes Typ 1 zur Verfügung:

1. primäres Antikörper-Screening, gefolgt von weiterer Untersuchung des Risikos durch genetische und metabolische Tests,
2. primäres Genetik-Screening mit Untersuchung auf Hoch-Risiko-HLA-Gene (DR3/4, DR4/4, DR 3/3), gefolgt von weiteren Antikörper- und metabolischen Tests.

Weiterhin stehen sensitivere und spezifischere biochemische Assays (GADA, IA-A2, IAA) zur Verfügung.

Der Beginn des Autoimmunprozesses kann durch bestimmte Faktoren begünstigt werden. Dazu zählen virale Infekte wie Röteln, Vitamin-D-Mangel und frühe Kuhmilchexposition [58] [84]. Aufgrund der Störung im Autoimmunsystem kann es neben Diabetes mellitus Typ 1 auch zu autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (Über- oder Unterfunktion), Zöliakie sowie Nebenniereninsuffizienz kommen [6] [68]. Daran sollte bei anders nicht zu erklärender Hypotension, persistierender Tachykardie oder Hypoglykämien gedacht werden.

Genetische Faktoren sind prädisponierend für Diabetes mellitus Typ 1. Etwa 20 % der Typ 1-Diabetiker haben eine positive Familienanamnese mit Diabetes mellitus Typ 1 und über 90 % besitzen die HLA-Merkmale DR3 und/oder DR4. Der HLA-Ort ist genetisch gesehen der Haupteinfluss bei der Expression des Diabetes [97].

Der Diabetes mellitus Typ 1 manifestiert sich erst, nachdem 80-90 % der B-Zellen zerstört sind.

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn im OGTT (oraler Glukose-Toleranztest) ein Nüchternblutzucker von $> 6,1$ mmol/l oder der 2h-Wert $> 11,1$ mmol/l vorliegt. Ebenso gilt die Diagnose als sicher bei einem Blutzuckerwert von $11,1$ mmol/l und entsprechenden Symptomen des Diabetes mellitus. Aufgrund des absoluten Insulinmangels ist eine Substitution notwendig, wobei der individuelle Eigenbedarf stark variiert. Die therapeutische Einstellung des Diabetes während der letzten sechs bis acht Wochen ist anhand des HbA1c-Wertes ersichtlich. Der HbA1c-Wert gibt den Anteil des nicht-enzymatisch glykosylierten Hämoglobins an. Erwünscht sind Werte $< 7,5$ % [93] beziehungsweise empfiehlt die ADA altersangepasste HbA1c-Werte [2].

Bei Kindern ist das Zeitintervall zwischen Beginn der Symptome und medizinischer Behandlung der wichtigste Faktor für die Bedrohlichkeit des klinischen Status des Patienten [17].

Diabetes Typ 2 führt selten zur DKA, da er aber immer häufiger auch unter jungen Patienten angetroffen wird, sollen hier einige Worte zur Ätiologie folgen. Diese Form des Diabetes verläuft oft asymptomatisch, so dass bereits die Hälfte der Patienten bei Diagnosestellung

an Komplikationen erkrankt sind. Etwa ein Drittel des Typ 2 Diabetespatientenkollektivs ist undiagnostiziert. Während Diabetes Typ 1 immer Insulin benötigt, besteht beim Typ 2 ein Spektrum von diätetisch geführtem Diabetes, über orale Medikation bis hin zum insulinabhängigen Diabetes.

3.2 Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose (DKA) ist eine lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und selten auch mit Typ 2 [98]. Sie gehört eigentlich zu den Komplikationen des Diabetes mellitus Typ 1 im Verlauf der Erkrankung, tritt aber in 25-27 % aller Fälle bei der Erstmanifestation des Diabetes mellitus Typ 1 auf [83] [39] und führt dadurch häufig erst zur Diagnosestellung. (Sehr selten ist in der Pädiatrie das hyperglykämische hyperosmolare Syndrom [64], welches häufiger bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auftritt, aber auch mit erhöhter Mortalitätsrate einhergeht [37]). In Deutschland ist das Auftreten einer DKA bei 21,1% aller Neumanifestationen des Diabetes mellitus Typ1 im Kindesalter zu beobachten [82], in Sachsen liegt eine Studie vor, die sogar einen Nachweis von 30 % diabetischer Ketoazidose bei Neumanifestation des Typ1-Diabetes führen kann [39]. In Finnland liegen die Altersgipfel für eine diabetische Ketoazidose bei Erstmanifestation eines Diabetes mellitus Typ 1 in den Altersgruppen < 2 Jahre und 10 - 14 Jahre [51].

Ursachen der DKA sind vorwiegend Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Insulin-Noncompliance und Erstmanifestation des Diabetes mellitus [31] [33] [105] [109]. Sehr selten tritt die DKA auch bei Diabetes mellitus Typ 2 auf. Hier entsteht die DKA aufgrund der Kombination von relativem Insulindefizit und vermehrter Sekretion von Glukagon durch Infektion, Gewebeuntergang oder ernsthafter Krankheit [60].

Pathophysiologisch entsteht die DKA meist in weniger als 24 Stunden durch absoluten Insulinmangel, dadurch kommt es zu einer verminderten peripheren Glukoseutilisation in der

Skelettmuskulatur. Hierdurch entsteht eine Hyperglykämie. Weiterhin kommt es zum Fett- und Muskelabbau, wodurch Substrate für die Glukoneogenese verstärkt bereitgestellt werden (Glycerol, Alanin). Durch die Reduktion des Insulineffekts wird die Glukagonsekretion erhöht. Aufgrund dieser Reaktionen kommt es zu einer gesteigerten Glukoneogenese in der Leber.

Da die Zelle trotz der gestörten Glukoseaufnahme Energie benötigt, werden als alternative Energiequelle Ketone gebildet. Dies wird unterstützt durch eine vermehrte Sekretion von Katecholaminen, Glukagon und Kortisol, die außer der Keton- auch die Glukoseproduktion anheben. Ketone sind Substanzen, die beim Fettabbau entstehen. Dazu kann es kommen, wenn nicht genügend Insulin zugeführt, beziehungsweise nicht genügend Nahrung aufgenommen wurde oder aus anderen Gründen der Zelle nicht genug Glukose zur Energiegewinnung zur Verfügung steht. Glukose und Ketonkörper werden im Urin ausgeschieden, was durch die Glukosurie zur Polyurie mit teilweise erheblichem Flüssigkeitsverlust führen kann (siehe Abbildung 3).

Andere Faktoren, die zum Flüssigkeitsdefizit beitragen können, sind Fieber, Diarrhoe und Erbrechen. Verringeretes Flüssigkeitsvolumen führt zu verminderter Nierenperfusion und somit zu einer niedrigeren Glukoseclearance durch eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, die Hyperglykämie und Hyperketonämie weiter vorantreibt. Wenn Ketonkörper schneller gebildet werden, als sie durch Metabolisierung oder renale Ausscheidung entfernt werden können, verursachen sie eine metabolische Azidose [46].

Diagnostische Kriterien der DKA sind (nach ISPAD):

1. Hyperglykämie ($BZ > 11 \text{ mmol/l}$)
2. $\text{pH} < 7,3$
3. oder Bikarbonat $< 15 \text{ mmol/l}$
4. Ketonämie und Ketonurie

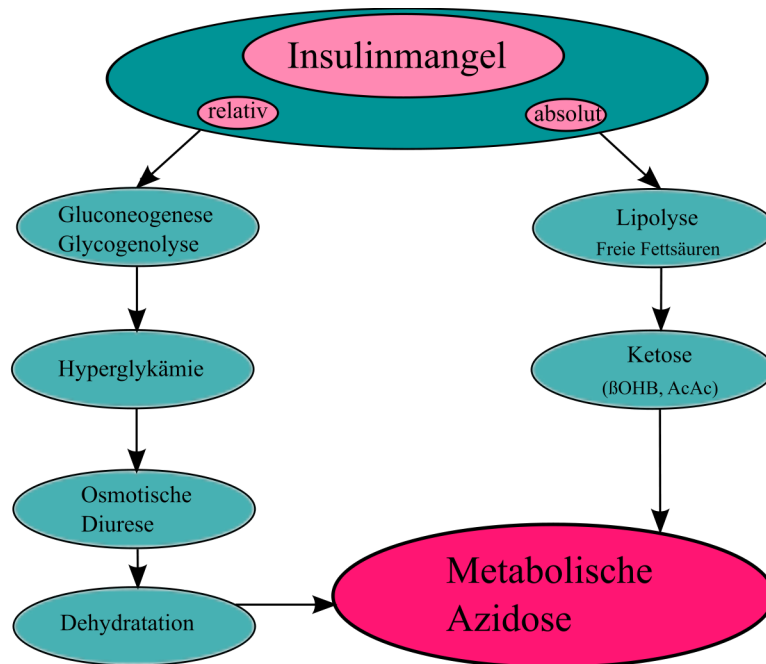


Abbildung 3: Entstehung der Diabetischen Ketoazidose

Laborchemisch kann man entsprechend den ISPAD-Guidelines von 2009 drei Schweregrade der DKA unterscheiden:

1. mild: pH < 7,3 oder Bikarbonat < 15 mmol/l
2. moderat: pH < 7,2, Bikarbonat < 10 mmol/l
3. schwer: pH < 7,1, Bikarbonat < 5 mmol/l

Klinisch weisen Patienten mit DKA eine tiefe, schnelle Atmung auf, die Haut ist trocken, Reflexe sind abgeschwächt. In seltenen Fällen kommt es zum Koma. Ketongeruch der Atemluft ist ein unsicheres Zeichen.

Eine stationäre Behandlung ist in jedem Fall empfohlen.

Die DKA ist eine Erkrankung, die jederzeit rezidivieren kann. Risikofaktoren hierfür schließen höhere HbA1c-Werte, höhere benötigte Insulindosen oder längere Dauer des Diabetes

ein. Auch weibliche Heranwachsende und Jugendliche älter als 13 Jahre (geschlechtsunspezifisch) oder Jugendliche mit einer Krankheitsgeschichte mit psychiatrischen Störungen scheinen vermehrt zu Rezidiven zu neigen [59]. Allerdings gibt es auch hier Studien mit widersprüchliche Angaben [42].

In den letzten Jahrzehnten ist die Mortalität der DKA durch die Verbesserung der Insulintherapie jedoch deutlich gesunken.

3.3 Komplikationen der Diabetischen Ketoazidose

Eine seltene, aber dafür generell unvorhersagbare, oft letale oder zu bleibenden neurologischen Schäden führende Komplikation der DKA ist das Hirnödem. Es tritt vorrangig bei pädiatrischen Patienten auf, da kindliche Gehirne laut Brown einen höheren Sauerstoffverbrauch haben und somit anfälliger für die entstehende Hypoxie sind [10]. Zum Hirnödem kommt es durchschnittlich in nur 1 % der Fälle, jedoch liegt die Mortalität bei 21-90 % [78]. Das Hirnödem ist wahrscheinlich die häufigste Diabetes-assoziierte Todesursache bei Kindern. Von den Überlebenden haben 20-40 % ernsthafte und permanente neurologische Störungen wie motorische Defizite, Lern- und Sehbehinderung, Sprachstörung und Epilepsie [101].

Klinisch äußert sich ein Hirnödem in einer plötzlichen oder unerwarteten Bewusstseinsverschlechterung, begleitet von einem oder mehreren Zeichen erhöhten Hirndrucks (Hypertension, Bradykardie mit oder ohne Atemmusteranomalitäten, Pupillen-anomalität, Schielen, Atemstillstand) [28]. Radiologisch sind verengte Ventrikel, Intensitätsanomalitäten und inapparente Basalzisternen führend [45]. Bei Auftreten dieser Symptome ist eine sofortige Therapie indiziert, um neurologische Spätfolgen oder Letalität zu verhindern [94]. Aufgrund veränderter Hämodynamik sollte man bei neurologischer Symptomatik auch an einen Schlaganfall denken, bei fehlender Symptomatik besteht die Indikation zur neurologischen Überwachung für mindestens 48 Stunden [55].

Weder die Ätiologie, Pathophysiologie und ideale Therapie des Hirnödems bei diabetischer

Ketoazidose noch dessen Risikofaktoren sind momentan genau verstanden. Es gibt viele Studien, die sich mit den eben genannten Forschungsschwerpunkten beschäftigen, deren Ergebnisse jedoch kontrovers sind. Etliche Studien gehen davon aus, dass das Hirnödem bei DKA auch therapieinduziert ist, da es typischerweise 4-12 Stunden nach Therapiebeginn entsteht [30] [33] [36] [43] [90] [103]. Sie beziehen sich sowohl auf Flüssigkeitszufuhr und Bikarbonat, aber auch auf frühe Insulingaben [29] [108]. Andere Studien sprechen sich gegen eine Induktion des Hirnödems durch die Therapie der DKA aus und sehen eher einen Zusammenhang mit Dauer und Schweregrad der DKA [25], da einige Patienten mit DKA schon vor Therapiebeginn ein symptomatisches Hirnödem präsentieren [72]. Letzteres kann bedingt sein durch die Hyperglykämie an sich, da eine Hyperglykämie die Bradikininfreisetzung induziert, was einen potenten Vasodilatator darstellt und in Tierversuchen zu Hirnödemen führte [102].

Ein anderer Ansatz unterscheidet zwischen vasogenem und zytotoxischem Hirnödem aufgrund zerebraler Anoxie als Resultat von Dehydration, Azidose und vermindertem zerebralen Blutfluss [75]. Das vasogen induzierte Hirnödem führt durch Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu einem interstitiellen Ödem. Dieses geschieht als Folge der Azidose und Dehydratation. Dadurch wird das Gehirn schlechter durchblutet, und die so entstehende Hypoxie führt zur Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke. Sobald die Rehydratation erfolgt und die Plasmaosmolalität fällt, bewegt sich das Wasser in das Interstitium des Gehirns mit der höheren Osmolalität. Somit steigt der intrakranielle Druck [14] [101]. Das zytotoxische Ödem entsteht durch Schwellung der Astrozyten aufgrund veränderter osmotischer Balance oder gestörter zellulärer Membranfunktion [75] [95]. Während der Hyperglykämie steigen sowohl Plasma- als auch interstitielle Osmolalität. In den Zellen wird die Osmolalität durch so genannte Osmolyte wie Taurin, welche nachweislich in pädiatrischen Patienten während der DKA ein höheres Niveau erreichen als in adulten [13], sowie Myoinositol aufrecht erhalten. Sobald die Rehydratation mittels Flüssigkeit intravenös beginnt, sinkt die Plasmaosmolalität aufgrund der zugeführten hypotonischen Lösung und Wasser dringt in die Astrozyten mit

der nunmehr höheren Osmolalität ein [101].

Weiterhin wird die Rolle des Na-K-Cl-Kotransporters der zerebralen mikrovaskulären Endothelzellen und Astrozyten diskutiert, da Hypoxie, Vasopressin, Endothelin sowie intrazellulär erhöhtes Calcium und Insulin die Aktivität des Kotransporters stimulieren [30] [48] [72]. Ketone sollen ebenso einen direkten Effekt auf die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke haben, da sie durch oxidativen Gewebeschaden infolge der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies und Einschränkung der freien Radikalenbeseitigung die Membranstruktur unterbrechen [95]. Des weiteren scheint es möglich, dass Ketone ebenso wie Glukose in erhöhter Osmolarität resultieren und bei raschem Abfall zum Hirnödem führen können [89].

Als mögliche Risikofaktoren für das Hirnödem gelten niedriges Alter, Erstmanifestation des Diabetes mellitus, schwere Azidose, Hypokapnie, hohe Serumglukose, hoher Serumharnstoff, hohe Kreatininkonzentration sowie Behandlung mit Bikarbonaten [43] [73] [75] [79] [95].

Die effektivsten Methoden, das Hirnödem zu vermeiden, sind die Prävention der DKA sowie deren schnelle und komplikationslose Therapie. Einen neuen Therapieansatz mittels Octreotidinfusion ergänzend zur Standardtherapie stellten Seewi et. al. 2010 vor [100]. Ein zehnjähriger Patient mit diabetischer Ketoazidose entwickelte ein Hirnödem, welches unter dieser Therapie komplett rückläufig und ohne cerebrale Folgeschäden verlief. Weitere Studien müssen hier folgen.

Andere Komplikationen der DKA sind das glücklicherweise selten auftretende Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS), die weniger seltene hyperchlorämische Azidose, vaskuläre Thrombosen [57] sowie Hypoglykämien und Hypokaliämien [15].

4 Zielsetzung der Arbeit

In fast allen Bereichen der Medizin wird Grundlagenforschung betrieben, um Ätiologien von Krankheiten zu identifizieren und hieraus Präventivmaßnahmen ergreifen zu können. Eine der häufigsten Erkrankungen weltweit mit Tendenz zu erhöhter Prävalenz stellt der Diabetes mellitus dar. Trotz gezielter Forschung ist es bis heute nicht gelungen, diese Krankheit zu heilen. Im Bereich der zu vermeidenden Komplikationen gibt es derzeit viele, allerdings abweichende Ansichten, wie am besten therapiert werden sollte.

Hinsichtlich des Diabetes mellitus im Kinder- und Jugendalter, der häufig mit der Komplikation der Diabetischen Ketoazidose einhergeht, gehen die Anschauungen ebenfalls auseinander. Bezüglich der Flüssigkeitsgabe weichen die Meinungen über Zeitdauer der Rehydrierung sowie Menge und Art der Flüssigkeit voneinander ab. Diskutiert wird auch, inwieweit initial ein Insulinbolus gegeben werden sollte, ab welchem Blutzucker die Insulingabe reduziert werden sollte, ob die Insulininfusion unterbrochen werden sollte (oder nicht), wann man überhaupt mit der Insulintherapie beginnen sollte und in welcher Dosierung. Derartige Diskussionen finden sich auch zur Kaliumsubstitution oder zum Einsatz von Bikarbonaten.

Um differente Therapieaspekte bei der Behandlung der DKA zu einer möglichen Verbesserung im Kindes- und Jugendalter kommentieren zu können, werden in dieser Arbeit zwei unterschiedliche Therapieschemata verglichen. Ziel der Insulingaben ist es, ein stabiles Level im Plasma zu erhalten, um eine Insulinresistenz zu verhindern, die Ketoazidose zu durchbrechen und die endogene Glukoseproduktion zu unterdrücken. In Zentrum A liegt die Insulindosierung bei 0,025 IE/kgKG, in Zentrum B dagegen leitliniengerecht bei 0,1 IE/kgKG. Auch bezüglich der Flüssigkeitssubstitution unterscheiden sich die Behandlungsregime (siehe Tabelle 3).

Somit ist es möglich, zwei Patientengruppen mit DKA und unterschiedlicher Insulindosierung nach dem Verlauf der Erkrankung unter den verschiedenen Therapien zu vergleichen. Dazu muss vorab geklärt werden, ob die Ausgangssituationen der Probanden in beiden Grup-

pen nahezu identisch hinsichtlich demographischer Daten wie Alter, BMI als auch laborchemischer Werte wie initialer BZ-Werte, pH-Ausgangssituation sowie HCO_3^- sind. Weiterhin soll anhand der vorliegenden Daten untersucht werden, mit welchem Therapieschema die kürzere Dauer bis zur Durchbrechung der DKA erreicht wird und mit welchen Nebenwirkungen die einzelnen Therapieschemata verstärkt assoziiert sind. Aus diesen Ergebnissen soll anschließend abgeleitet werden, welchem Therapieansatz hinsichtlich der Rekonvaleszenz der DKA der Vorzug zu geben ist und inwieweit dieser eventuell noch verbessert werden kann.

	Zentrum A	Zentrum B
Flüssigkeits-substitution	1. Stunde 20 ml/kgKG/h ab 2. Stunde individuell	1. Stunde 20 ml/kgKG/h (max. 500 ml) 2. - 4. Stunde 10 ml/kgKG/h (max. 500 ml) ab 5. Stunde 2 - 4 ml/kgKG/h
Insulin-dosierung	0,025 IE/kgKG/h	0,1 IE/kgKG/h (0,05 IE/kgKG/h bei Kindern < 5 Jahre)
Kalium-substitution	nach Einsetzen der Diurese individuell	nach Einsetzen der Diurese mit 0,2 - 0,4 mmol/kgKG/h, wenn Kalium < 5 mmol/l und Kaliumabfall von 0,5 mmol/l seit Therapiebeginn
Bicarbonat-gabe	pH < 7,1 oder HCO_3^- < 10 mmol/l	pH < 6,9 art. bzw. 6,8 ven. über 2h

Tabelle 3: Darstellung der Therapieschemata in Zentrum A und B

5 Probanden und Methodik

5.1 Probandenauswahl

Die Probanden für diese Untersuchung wurden in Zusammenarbeit zwischen der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig und der Kinderklinik des Klinikum Chemnitz gGmbH ausgewählt. Beide Kliniken betreuen etwa 250 pädiatrische Patienten mit Diabetes mellitus.

Bei der Behandlung der DKA wird in Zentrum A bezüglich der Insulingaben einem niedrig dosierenden Schema der Vorzug gegeben, in Zentrum B wird auf höhere Insulingaben zur Durchbrechung der DKA gesetzt. Aufgrund der unterschiedlichen Therapieansätze konnten die zwei Probandenkollektive für einen Therapievergleich aus den Patienten dieser beiden sächsischen Kliniken gewonnen werden. Diese Studie ist eine retrospektive Analyse aller Fälle von intensivpflichtigen Krankenhausaufenthalten aufgrund einer DKA bei Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zwischen 1998 bis einschließlich 2005 in den genannten Kliniken. Dazu wurden alle vorhandenen Akten hinsichtlich der Einschlusskriterien durchgearbeitet und bei positivem Ergebnis alle verfügbaren und interessierenden Daten erhoben. Die Einschlusskriterien lauteten wie folgt:

1. Kinder und Jugendliche im Alter von 0-18 Jahren im Zeitraum von 1998 bis 2005
2. Diagnose der diabetischen Ketoazidose mit $\text{pH} < 7,3$, $\text{BZ} > 11 \text{ mmol/l}$ und $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$
3. Behandlung mit Insulin intravenös
4. ITS-Aufenthalt während der Therapie

Wurde ein Patient mit derselben Diagnose mehrfach in dem bestimmten Zeitraum eingewiesen, wurde ihm ein neuer Fall zugewiesen. Insgesamt konnten so 88 Patienten ausgemacht

werden. Von den 88 potentiellen Probanden, die im gewählten Zeitraum mit der Diagnose Diabetische Ketoazidose aufgenommen wurden, wurden 24 Probanden von der Untersuchung ausgeschlossen, da sie nicht alle der hier ausgewiesenen diagnostischen Kriterien voll erfüllten. Insgesamt wiesen drei Probanden einen Blutzuckerwert unter 11 mmol/l auf, weitere fünf einen Bikarbonatwert über 15 mmol/l, bei drei Patienten waren weder pH-Wert noch Bikarbonatwert dokumentiert, zwölf Patienten erhielten Insulin subcutan statt intravenös. Somit verblieben 23 Probanden in Zentrum A und 41 Probanden in Zentrum B .

5.2 Datenerfassung

Die diagnostischen Kriterien der DKA wurden bereits genannt. Um ein an Anzahl aussagekräftiges Probandenkollektiv zu gewinnen, wurden alle Schweregrade der DKA einbezogen. Zu den weiteren Daten, die aus den Patientenakten erhoben wurden, zählen u.a. Alter, Geschlecht, Erstmanifestation des Diabetes mellitus, Dehydratationsgrad, Bewusstseinszustand, sofern vorhanden Gewicht bei Aufnahme und Entlassung, BMI, RR, Laborparameter bei Aufnahme (BZ, Astrup, HbA1c, Elektrolyte, Urin) sowie Verlauf der Parameter unter Therapie. Um Rückschlüsse auf den Einfluss der Therapie auf den Verlauf eben genannter Kenngrößen ziehen zu können, wurden außerdem Insulin- und Flüssigkeitsadministration sowie Bikarbonatgebrauch dokumentiert. Dehydratationsgrad und Bewusstseinszustand wurden anhand klinischer Gesichtspunkte wie folgt unterteilt:

Dehydratation:

- Grad 1: leicht, 5 % KG, keine oder geringe Symptome
- Grad 2: mittel, 5-10 % KG, reduzierter Hautturgor, MSH trocken, leichte Halones
- Grad 3: schwer, > 10 % KG, MSH ausgetrocknet, kalte Akren, blass marmoriert, Tachykardie, Tachypnoe, Oligo-/Anurie

Bewusstseinsgrade:

1. voll orientiert
2. benommen, verlangsamt
3. somnolent, erweckbar
4. soporös
5. komatös

Der neurologische Status wurde stündlich kontrolliert.

Die Laborparameter wurden in 30-Minutenintervallen zur statistischen Auswertung aufgenommen. Bezüglich des pH-Wertes wurden sowohl arteriell als auch venös gewonnene Werte einbezogen, da beide gut korrelieren [70]. Blutzuckerwerte wurden zu Beginn in beiden Zentren mindestens ein Mal stündlich bestimmt, Blutgasanalysen initial mindestens zweistündlich kontrolliert.

Ketonkörper wurden, da nicht durchgehend gemessen, nicht in die Auswertung einbezogen. Hyperketonämie korreliert stark mit dem pH-Wert [88]. Des weiteren war der Nachweis von Ketonkörpern für die Diagnose wie auch als Verlaufsmarker ungeeignet [35]. Neuerdings wird jedoch empfohlen, Ketonkörper im Blut nachzuweisen. Hier misst man β -Hydroxybutyrat (β -OHB), welches als Ketonkörper während der Ketoazidose dominant ist und unter Behandlung der Azidose in Acetoacetat umgewandelt wird. Letzteres kann im Urin nachgewiesen werden, wie es bisher in Ketonkörperschnelltests üblich ist. So kann unter Nutzung des Urintests eine Fehldeutung auftreten, da die Ketone unter der Therapie steigen, was im Eigentlichen nicht der Fall ist, da β -OHB abgebaut wird. Somit kann die Untersuchung auf β -OHB im Blut auch als wegweisende Diagnostik dienen [110]. Laborchemische Untersuchungen mittels Enzymreaktion wurden in beiden Zentren nicht durchgeführt.

Als unerwünschte Ereignisse unter Ketoazidose-therapie werden Hypoglykämie und Hypokaliämie angesehen. Hypoglykämie wurde bei einem BZ < 3,1 mmol/l definiert, Hypokaliämie bei Kaliumwerten unter 3,2 mmol/l.

Flüssigkeitslösungen	Glukoselösungen
Ringer-Laktat-Lösung	E 77
Thomaejonin	HG 5
E 154	E 77 / Gluc 5%
NaCl 0,9%	Thom BG
Parenteral	Parenteral / Gluc
TJNa 140	TJHG 5%
Deltajonin	Gluc 10% / NaCl
Voluven	Gluc 5% / KCl

Tabelle 4: Einteilung der substituierten Flüssigkeiten in Glukose- und Nicht-Glukosehaltige Lösungen

Die diabetische Ketoazidose gilt als durchbrochen bei einem pH-Wert über 7,3, HCO_3^- -Werten über 15mmol/l und BZ-Werten unter 11 mmol/l. Es wurde der Zeitpunkt für die Berechnungen gewählt, an dem diese Werte jeweils in drei aufeinanderfolgenden Werten den Zielwert erreichten, sofern diese Reihe nicht von ebenfalls drei aufeinanderfolgenden Werten durchbrochen wurden, die nicht zum Zielbereich zählten.

Um die Therapieschemata zu vergleichen, wurden die venösen Dauertröpfe (VDTs) in zwei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 4):

1. Zufuhr von Flüssigkeitslösungen
2. Zufuhr von Glukoselösungen

Dabei wurden die Zeiten bei Änderungen der Tropfgeschwindigkeit im 15 Minutentakt eingeordnet, um die Daten vergleichen zu können. In beiden Zentren wurde zur Insulinbehand-

lung Actrapid verwendet, ein kurzwirksames Normalinsulin zur besseren Steuerung der Insulingaben.

6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms „SPSS 12.0 for Windows“, SPSS Inc. (Chicago, USA). Für den Vergleich normalverteilter Merkmale beider Gruppen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwandt, analog dazu der Mann-Whitney-Test für unabhängige Stichproben bei nichtnormalverteilten Merkmalen. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Eine Adjustierung bezüglich multipler Vergleiche wurde nicht durchgeführt. Der Begriff „signifikant“ bezeichnet einen statistisch bedeutsamen Unterschied auf der Ebene $p < 0,05$ und ist rein deskriptiv zu verstehen. Wegen der relativ großen Anzahl an durchgeführten Tests anhand des vorliegenden Datensatzes beider Probandenkollektive besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass einige der Tests rein zufällig einen p -Wert $< 0,05$ erreichen.

Die Nullhypothese H_0 lautet: Unterschiede in der Therapie führen zu keinem veränderten Ergebnis. Die Alternativhypothese H_A lautet: Unterschiede in der Therapie führen zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Als signifikant wurde ein p -Wert $< 0,05$ definiert, in diesem Fall wurde die Nullhypothese abgelehnt.

Sogenannte „missing values“, das heißt Daten, die in dem untersuchten Zeitraum aus nicht mehr nachvollziehbaren Gründen nicht erhoben oder zumindest nicht dokumentiert wurden, wurden nicht mit null kodiert, um Verzerrungen zu verhindern. So musste nicht der ganze Datensatz verworfen werden. Fehlende Daten können jedoch die Genauigkeit der berechneten Statistiken beeinträchtigen, da weniger Informationen vorliegen als ursprünglich geplant.

Zum Vergleich der BMI-Werte der Probanden wurden die zugehörigen SDS-Werte nach der LMS-Methode von Cole berechnet. Durch diese Methode kann bestimmt werden, um ein Wievielfaches einer Standardabweichung der jeweils individuelle BMI-Wert, abhängig von Alter und Geschlecht, ober- oder unterhalb des BMI-Medianwertes liegt. Als Berechnungsgrundlage dienten hierbei die von Kronmeyer-Hauschild et. al. entwickelten Perzentilen für

den Body-mass-Index sowohl für Jungen als auch Mädchen von null bis 18 Jahren [71].

$$SDS_{(LMS)} = \frac{(\frac{BMI}{M(t)})^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

t= altersentsprechende Parameter

L= Box-cox-power-Transformation

M= Median

S= Variabilitätskoeffizient

7 Ergebnisse

7.1 ProbandInnen

7.1.1 Anthropometrische Werte

Der Vergleich der unterschiedlichen Therapieschemata bei DKA im Kindes- und Jugendalter erfolgte anhand der Probandenkollektive, die nach den Einschlusskriterien erhoben wurden. Zentrum A umfasste 23, Zentrum B 41 Probanden.

Die Untersuchung der anthropometrischen Daten ergab folgende Ergebnisse: Die Geschlechterverteilung innerhalb der Gruppen war mit etwa 53% Mädchen und 47% Jungen in beiden Gruppen nahezu identisch. Dem Alter nach unterschieden sich beide Gruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander, allerdings bestand eine Tendenz ($p=0,134$) zu älteren Probanden in Zentrum B mit im Median 13,5 Jahren im Gegensatz zu im Median 8,9 Jahren in Zentrum A. Im Vergleich der BMI-Werte unter den Probanden der Kollektive ließ sich auch hier eine Tendenz zu höheren Werten in Zentrum B feststellen, wenn auch dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,244$). In Zentrum A betrug der mediane BMI $14,9 \text{ kg/m}^2$, in Zentrum B bei $17,1 \text{ kg/m}^2$, wobei hinzugefügt werden muss, dass in Zentrum A „missing values“ zu vier Probanden, in Zentrum B zu sieben Probanden vorlagen. In diesen Fällen wurde entweder kein Gewicht oder keine Körpergröße des Patienten dokumentiert, so dass der BMI nicht errechnet werden konnte. Jeweils in etwa 50% der Probanden beider Gruppen wurde Diabetes mellitus Typ 1 neu diagnostiziert. Probanden, die mit diabetischer Ketoazidose im Krankenhaus behandelt werden mussten, wiesen in Zentrum A einen längeren Zeitraum von 8,8 Jahren zwischen Erstdiagnose des Diabetes und Ketoazidose auf gegenüber 5,2 Jahren in Zentrum B, dies zeigte sich jedoch nicht signifikant ($p=0,77$). Einschränkend sei hier ergänzt, dass diesbezüglich nur Daten von sechs Probanden in Zentrum A und 19 Probanden in Zentrum B eruierbar waren. Hinsichtlich der durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten in den verschiedenen Kliniken ergab sich kein signifikanter Unterschied

($p=0,619$). Die durchschnittliche Dauer lag in beiden Zentren bei etwa zwölf Tagen (siehe Tabelle 5).

Weiterhin wurden die Aufnahmediagnosen hinsichtlich des Ketoazidosegrades der Patienten verglichen. Auch hier war keine signifikante Differenz nachweisbar, wenn auch darauf hingewiesen werden muss, dass in Zentrum B ein Fall mit Coma diabeticum vorlag, in Zentrum A nicht. Dementsprechend war kein signifikanter Unterschied im Bewusstseinsgrad der Patienten auszumachen ($p=0,933$). In beiden Zentren waren gut 40% der Patienten bei Aufnahme voll orientiert, 25% benommen und 30% somnolent. Der einzige Unterschied zwischen den beiden Kollektiven war bezüglich des Dehydratationsgrades nachzuweisen. In Zentrum B wiesen die Patienten einen deutlich erhöhten Grad des Wasserverlustes auf. Während in Zentrum A 60% der Patienten einen mittleren bis hochgradigen Exsikkosegrad aufwiesen, waren in Zentrum B etwa 95% der Probanden durch einen derartig erhöhten Dehydratationsgrad gekennzeichnet ($p=0,003$) (siehe Tabelle 6).

	Zentrum A	Zentrum B	p-Wert
Probandenzahl	23	41	
Alter (MD)	8,9a	13,5a	0,134
(Min.-Max.)	(1,58 - 17,75)	(1,25 - 17,67)	
Geschlecht			
Männlich	11 (47,8%)	19 (46,3%)	1,0
Weiblich	12 (52,2%)	22 (53,7%)	
BMI (MD)	14,936	17,078	0,244
(Min.-Max.)	(12,019 - 29,412)	(11,73 - 28,801)	
Krankenhausaufenthaltsdauer (MD)	12d	13d	0,619
(Min.-Max.)	(4 - 23)	(1- 29)	

Tabelle 5: Vergleich anthropometrischer Daten bei Aufnahme von Kindern mit Diabetischer Ketoazidose in den zwei Probandenkollektiven

	Zentrum A	Zentrum B	p-Wert
Diabetes			0,794
Bekannt	11 (47,83%)	21 (51,22%)	
Manifestation	12 (52,17%)	20 (48,78%)	
Diabetesdauer bis DKA bei bekanntem Diabetes Mellitus (a) (MD)	8,8	5,2	0,770
(Min.-Max.)	(2,5 - 13,7)	(1,8 - 12,6)	
Bewusstseinszustand			0,933
Voll orientiert	7 (43,75%)	16 (41%)	
Benommen	4 (25%)	10 (25,6%)	
Somnolent	5 (31,25%)	12 (30,8%)	
Komatös	0 (0%)	1 (2,5%)	
Dehydratationsgrad			0,003
< 5% KG	9 (39,1%)	2 (4,9%)	
5 - 10% KG	8 (34,%)	24 (58,5%)	
> 10% KG	6 (26,1%)	15 (36,6%)	

Tabelle 6: Vergleich klinischer Charakteristika bei Aufnahme von Kindern mit Diabetischer Ketoazidose in den zwei Probandenkollektiven

7.1.2 Labordaten

Bei der Untersuchung der laborchemischen Daten bei Aufnahme der Patienten lauteten die Resultate folgendermaßen: Im initialen pH-Wert unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant voneinander ($p=0,491$). Der mediane Wert lag in beiden Probandenkollektiven um 7,1. Auch im initialen BZ-Wert ließ sich kein signifikanter Unterschied ausmachen, jedoch bestand der Trend zu höheren BZ-Werten unter den Probanden aus Zentrum B mit 28,5 mmol/l gegenüber 24,7 mmol/l in Zentrum A. Der mittlere HbA1c-Wert lag in beiden Gruppen bei 11,8%, so dass auch hier keine signifikante Differenz nachgewiesen werden konnte

($p=0,505$). Betrachtet man die einzelnen HbA1c-Werte in den Kollektiven direkt, liegt der deutlich höhere Wert in Zentrum B mit 24,92% versus 16,8% in Zentrum A. Fehlende Werte bezüglich des HbA1c traten in Zentrum A bei sechs, in Zentrum B bei fünf Probanden auf. Zwar ohne signifikanten Unterschied ($p=0,122$), aber mit Tendenz zu niedrigeren Werten in Zentrum B präsentierten sich die initialen HCO_3 -Werte. Hier lag der Mittelwert bei 7,78 mmol/l, in Zentrum A dagegen bei 9,05 mmol/l (siehe Abbildung 4 und Tabelle 7).

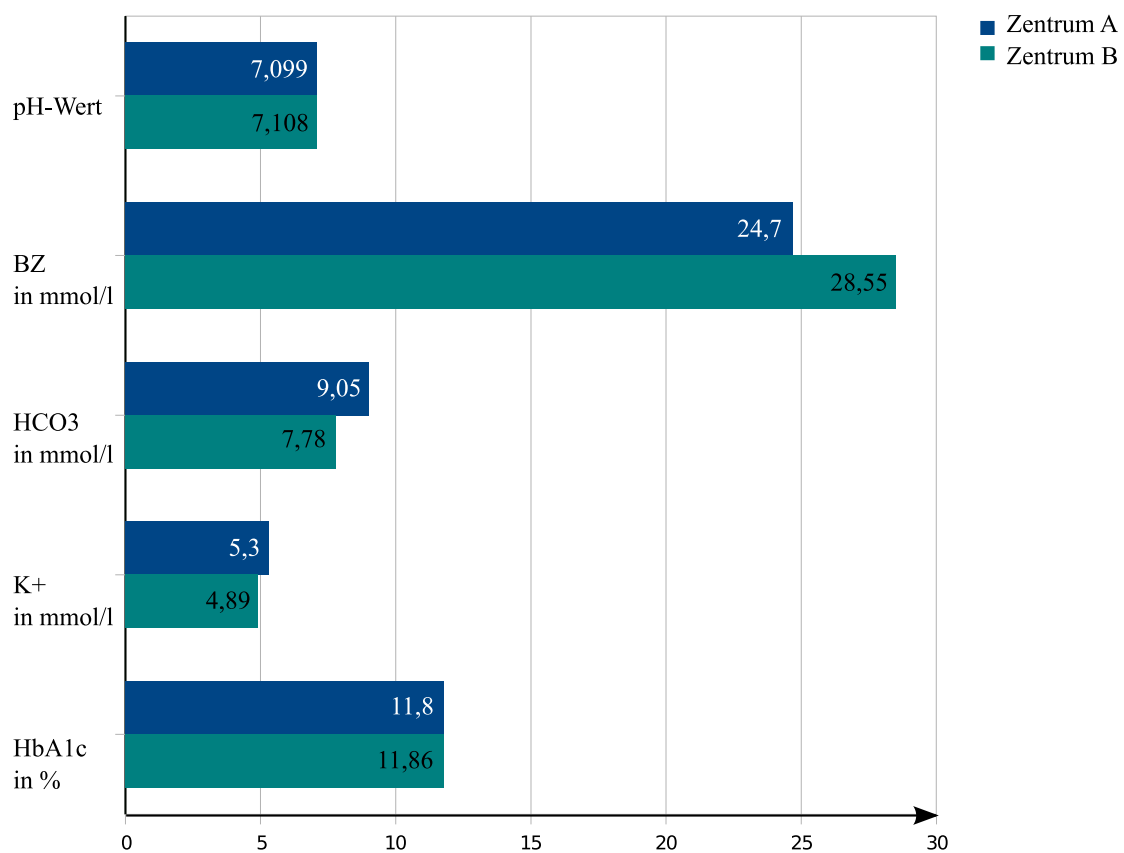


Abbildung 4: Laborchemische Aufnahmeparameter

	Zentrum A	Zentrum B	p-Wert
pH - Wert (MD)	7,099	7,108	0,491
(Min. - Max.)	(6,84 - 7,274)	(6,839 - 7,289)	
BZ in mmol/l (MD)	24,7	28,55	0,166
(Min. - Max.)	(12,8 - 52,8)	(11,7 - 72,0)	
HCO ₃ (MW)	9,05	7,786	0,122
(SD)	2,5696	3,0584	
HbA1c (MD)	11,8	11,86	0,505
(Min. - Max.)	(7,1 - 16,8)	(8,0 - 24,92)	

Tabelle 7: Vergleich laborchemischer Charakteristika bei Aufnahme von Kindern mit Diabetischer Ketoazidose in den zwei Probandenkollektiven

7.2 Parameter zur Einschätzung des Therapieerfolges

Die diabetische Ketoazidose gilt als durchbrochen bei einem pH-Wert über 7,3, HCO₃-Werten über 15mmol/l und BZ-Werten unter 11 mmol/l. Bei der Analyse der Endpunkte der diabetischen Ketoazidose war ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Erreichens eines normalen Blutzuckers < 11 mmol/l offensichtlich (p=0,004). Während die Probanden im Zentrum A für den Blutzuckerausgleich im Median 18 Stunden benötigten, dauerte es im Zentrum B im Median nur 10,5 Stunden zum Erreichen des gleichen Wertes. Ebenso waren Tendenzen für einen schnelleren pH-Wert- und HCO₃-Ausgleich in Zentrum B ersichtlich (p=0,19). Im Median nach 6,5 Stunden war der pH-Wert in Zentrum B ausgeglichen, in Zentrum A dauerte dies im Median acht Stunden. Das Standardbikarbonat war in Zentrum B im Mittel nach 7,5 Stunden, in Zentrum A nach zehn Stunden im Normbereich (siehe Tabelle 8 und Abbildung 5).

Es stellt sich die Frage, wie es zu diesem doch gravierendem Unterschied kommt. Da die Probanden sich in demographischen Werten kaum unterschieden, ist die Antwort in der unterschiedlichen Therapie zu suchen. Hier zeigen sich starke Abweichungen zwischen den

einzelnen Schemata.

	Schema A	Schema B	p-Wert
BZ < 11mmol/l (MD)	18h	10,5h	0,004
(Min.-Max.)	(3,5-36)	(2-34)	
pH > 7,3 (MD)	8h	6,5h	0,198
(Min.-Max.)	(3,5-18)	(1,5-18)	
HCO ₃ > 15mmol/l (MD)	10h	7,5h	0,199
(Min.-Max.)	(3-18)	(2,5-14,5)	

Tabelle 8: Vergleich der Rekonvaleszenzzeiten in den Zentren

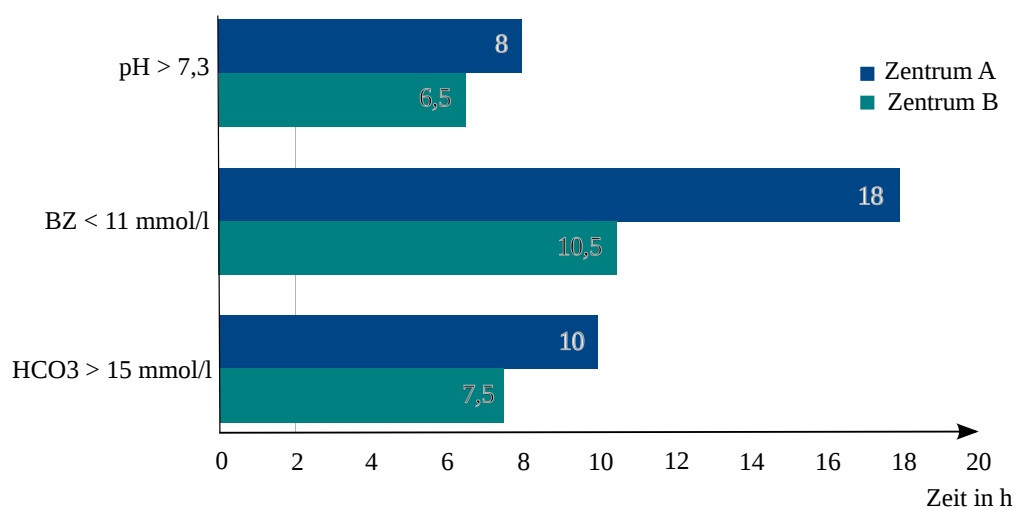


Abbildung 5: Übersicht über Rekonvaleszenzzeiten in den Zentren

7.2.1 Flüssigkeitssubstitution

Wie bereits in der Methodik erwähnt, wurde die Gabe von Flüssigkeit unterteilt in glukosehaltige und nicht-glukosehaltige Infusionen. An dieser Stelle wird die Gabe von nicht-glukosehaltigen Lösungen analysiert. Innerhalb der ersten Therapiestunde sowie auch wäh-

rend des Therapieintervalls von zweiter bis vierter Therapiestunde gibt es einen signifikanten Unterschied in der Dosierung der Flüssigkeitssubstitution zwischen beiden Zentren ($p=0,000$). In Zentrum A wird in dieser Zeit im Vergleich zu Zentrum B etwa die Hälfte an Flüssigkeit, bezogen auf Kilogramm/Körpergewicht, infundiert. In Zahlen ausgedrückt wird in Zentrum A mit einer Infusionsrate von 4,4ml/kgKG/h begonnen, welche zwischen zweiter und vierter Stunde auf 3,7 ml/kgKG/h gesenkt wird. In Zentrum B beginnt man mit 9,8 ml/kgKG/h und reduziert dann auf 7,4 ml/kgKG/h. Zwischen vierter und zwölfter Therapiestunde bleibt dieser Unterschied tendenziell weiter bestehen, ist aber nicht mehr signifikant ($p=0,079$). In den darauffolgenden zwölf Stunden werden in beiden Zentren mit im Median 2,3 ml/kgKG/h dieselben Mengen an Flüssigkeit substituiert (siehe Tabelle 9).

Flüssigkeit in ml/kgKG/h	Schema A	n	Schema B	n	p-Wert
Stunde 1 (MD) (Min.-Max.)	4,27 (0,99-11,76)	23	9,8 (2,01-52,63)	41	0,000
Stunde 2-4 (MD) (Min.-Max.)	3,73 (1,18-10,95)	23	7,43 (2,18-23,07)	41	0,000
Stunde 4-12 (MD) (Min.-Max.)	2,82 (0,74-10,74)	23	5,21 (0,58-14,74)	24	0,079
Stunde 12-24 (MD) (Min.-Max.)	2,39 (0,63-8,5)	23	2,34 (0,23-19,4)	13	0,673

Tabelle 9: Vergleich der Flüssigkeitssubstitution in Therapieintervallen in den Zentren

7.2.2 Insulinsubstitution

Hinsichtlich des kontroversen Insulinbolus bei Kindern ist festzustellen, dass 4% der Patienten in Zentrum A und 9% in Zentrum B einen Bolus erhielten. Insulin wurde in beiden Zentren recht zügig in die Therapie genommen, wobei eine Tendenz zur prompteren Gabe in Zentrum B besteht, die jedoch nicht signifikant ist ($p=0,213$). Die Insulindosen wurden

entsprechend den krankenhouseigenen Therapieregimes substituiert. In Zentrum A liegt die Dosierung zu Beginn der Therapie bei 0,027 IE/kgKG und damit deutlich unter der Dosierung in Zentrum B. Hier liegt die durchschnittliche Insulindosierung bei 0,1 IE/kgKG und ist damit signifikant höher ($p=0,000$). Hinsichtlich der Kumulativdosis Insulin bis zur Durchbrechung der Diabetischen Ketoazidose bestehen ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen den Zentren. Trotz der an sich höheren Insulingaben in Zentrum B liegt hier die Kumulativdosis bis zur Normalisierung des pH-Wertes doppelt so hoch wie im Zentrum A, was ebenfalls bezüglich der Normalisierung von Blutzucker und Standardbikarbonat zu beobachten ist (siehe Tabelle 10).

Insulin in IE/kgKG/h	Schema A	n	Schema B	n	p-Wert
Stunde 1 (MW) (SD)	0,027 0,009	9	0,102 0,021	20	0,000
Kumulativ bis Ausgleich BZ (MD) (Min. - Max.)	0,39 (0 - 14)	17	0,789 (0,125 - 2,831)	36	0,008
Kumulativ bis Ausgleich pH (MD) (Min. - Max.)	0,213 (0 - 0,8)	21	0,482 (0 - 1,344)	37	0,001
Kumulativ bis Ausgleich HCO_3 (MD) (Min. - Max.)	0,286 (0 - 0,8)	20	0,526 (0,18 - 1,27)	39	0,000
Beginn Insulingabe in Std. (MD) (Min. - Max.)	0,5h (0 - 8,25)	23	0,25h (0 - 5)	41	0,213

Tabelle 10: Vergleich der Insulinsubstitution zu Therapiebeginn und kumulativ bis Durchbrechung der DKA in den Zentren

7.2.3 Kaliumsubstitution

Bei der Kaliumsubstitution gibt es bis auf die Dauer der Gabe keinen signifikanten Unterschied bei Dosierung oder zeitlichem Beginn, wobei jedoch eine Tendenz zu frühzeitiger Kaliumgabe in Zentrum A vorliegt ($p=0,114$). Betrachtet man jedoch die Kaliumwerte, ab denen mit Kaliumsubstitution begonnen wurde, ist der Unterschied signifikant ($p=0,000$). Im Zentrum B wird erst bei deutlich niedrigeren Werten von 3,55 mmol/l gegenüber 4,32 mmol/l in Zentrum A mit der Kaliumzufuhr begonnen (siehe Tabelle 11).

	Schema A	n	Schema B	n	p-Wert
Kalium bei Substitutionsbeginn (MD) (Min.-Max.)	4,32 mmol/l (3,78-5,94)	18	3,55 mmol/l (2,8-5,7)	27	0,000
Beginn Kaliumsubstitution (MD) (Min.-Max.)	3,75h (1,25-18)	18	6h (0-19)	27	0,114

Tabelle 11: Vergleich der Kaliumsubstitution in den Zentren

7.2.4 Glukosesubstitution

In den ersten vier Therapiestunden erhalten in Zentrum A nur zwei der 23 Probanden Glukose substituiert, daher ist ein statistischer Vergleich mit Zentrum B an dieser Stelle nicht möglich. Ab der vierten Therapiestunde besteht dann ein signifikanter Unterschied im Umfang der Glukosesubstitution zwischen den Zentren ($p=0,000$). Das Infusionsvolumen, bezogen auf Kilogramm/Körpergewicht, liegt in Zentrum B doppelt so hoch wie in Zentrum A. Ebenso besteht eine signifikante Diskrepanz hinsichtlich des Beginns der Glukosetherapie. Während in Zentrum A im Median nach über acht Stunden mit der Substitution begonnen wird, liegt der Zeitpunkt in Zentrum B bei drei Stunden. Dieser Unterschied wird relativiert durch den Vergleich der Blutzuckerwerte, bei denen mit der Glukosegabe begonnen wird, denn diese liegen in beiden Zentren im Mittel um 13 mmol/l (siehe Tabelle 12). Da in Zen-

trum B aufgrund der Gesamttherapie ein schnellerer Blutzuckerabfall erreicht wird, muss hier auch frühzeitig die Glukosegabe erfolgen.

	Schema A	n	Schema B	n	p-Wert
Beginn Glukosezufuhr (MD) (Min.-Max.)	6h (0-16,25)	21	3h (0,25-7,5)	40	0,000
BZ bei Glukosezufuhr (MW) (SD)	12,905 mmol/l 9,4995	21	13,668 mmol/l 4,0738	40	0,662

Tabelle 12: Vergleich des Zeitpunkts der Glukosesubstitution seit Therapiebeginn und nach BZ

7.2.5 Bikarbonattherapie

Bezüglich der umstrittenen Bikarbonattherapie stellt es sich in diesen Probandenkollektiven wie folgt dar: In Zentrum A wurden insgesamt 16 Patienten mit Bikarbonat therapiert, jedoch wiesen fünf der Patienten ein pH-Wert zum Teil deutlich größer als 7,1 auf, so dass mehrfach von den krankenhausinternen Empfehlungen abgewichen wurde. In Zentrum B erhielten acht Patienten Bikarbonat, alle mit einem pH < 7,1. Allerdings bekamen weitere zehn Patienten mit gleichartig niedrigen pH-Werten diese Therapie nicht, so dass auch hier von einer nicht unerheblichen Inkongruenz hinsichtlich des Bikarbonateinsatzes gesprochen werden muss.

Vergleicht man die Probanden innerhalb eines Zentrums, die Bikarbonat erhielten, mit denen ohne Bikarbonattherapie hinsichtlich der Rekonvaleszenzdauer der DKA, ergeben sich in beiden Zentren bezüglich pH, BZ und HCO_3 keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabellen 13, 14).

Zentrum A	BZ	pH	HCO₃
Schema A mit NaHCO₃			
n=16 (missing)	15 (1)	15 (1)	15 (1)
Zeit bis Durchbrechen der DKA (MW) (SD)	18,5h (9,34077)	9,75h (5,09154)	10,0h (5,06552)
Schema A ohne NaHCO₃			
n=7 (missing)	7	7	7
Zeit bis Durchbrechen der DKA (MW) (SD)	18,25h (11,55010)	7,5h (3,05115)	8,5h (3,11486)
p	0,955	0,247	0,471

Tabelle 13: Vergleich des Bikarbonat-effektes in Hinblick auf die Durchbrechung der DKA in Zentrum A

Zentrum B	BZ	pH	HCO₃
Schema B mit NaHCO₃			
n=8 (missing)	8	8	8
Zeit bis Durchbrechen der DKA (MW) (SD)	10,0h (5,24234)	6,75h (3,86375)	8,25h (2,34425)
Schema B ohne NaHCO₃			
n=33 (missing)	29 (4)	32 (1)	33
Zeit bis Durchbrechen der DKA (MW) (SD)	11,75h (7,80729)	7,5h (4,12592)	7,5h (3,14682)
p	0,541	0,604	0,556

Tabelle 14: Vergleich des Bikarbonat-effektes in Hinblick auf die Durchbrechung der DKA in Zentrum B

7.3 Unerwünschte Ereignisse

7.3.1 Hypoglykämien

Die Untersuchung der unerwünschten Ereignisse von Hypoglykämien während der Insulintherapie ergab einen statistisch signifikanten Unterschied sowohl hinsichtlich ihres zeitlichen Auftretens ($p=0,044$) als auch in der Häufigkeit an sich ($p=0,003$). Nur zwei Probanden in Zentrum B wiesen einen Blutzucker $< 3,1$ mmol/l auf, im Median nach 14,5 Stunden Behandlungszeit. In Zentrum A kamen acht Probanden in eine Hypoglykämie, im Median nach einer Therapiezeit von 36,25 Stunden (siehe Tabelle 15).

	Schema A	n	Schema B	n	p-Wert
BZ $< 3,1$ mmol/l (MD)	36,25h	8	14,5	2	0,044 (h)
(Min. - Max.)	(16 - 42,5)	34,8%	(14,5 - 14,5)	4,9%	0,003 (n)
K⁺ $< 3,2$ mmol/l (MD)	24,5h	3	11	15	0,654 (h)
(Min. - Max.)	(3,5 - 25,5)	13%	(1 - 37)	36,6%	0,047 (n)

Tabelle 15: Vergleich des Auftretens unerwünschter Therapiewirkungen in den Zentren

7.3.2 Hypokaliämien

Unter den Probanden in Zentrum A fielen drei mit ihrem Kaliumwert $< 3,2$ mmol/l, im Median nach einer Therapiezeit von 24,5 Stunden. Im Gegensatz dazu erreichten 15 Probanden des Zentrums B einen solch niedrigen Kaliumwert, im Median nach einer Behandlungszeit von elf Stunden. Bezüglich des zeitlichen Eintretens der Hypokaliämie war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,654$), das gehäufte Auftreten in Zentrum B verglichen mit Zentrum A jedoch schon ($p=0,047$) (siehe Tabelle 15).

Abbildung 6 zeigt die prozentuale Verteilung der unerwünschten Ereignisse unter den Therapien in beiden Zentren.

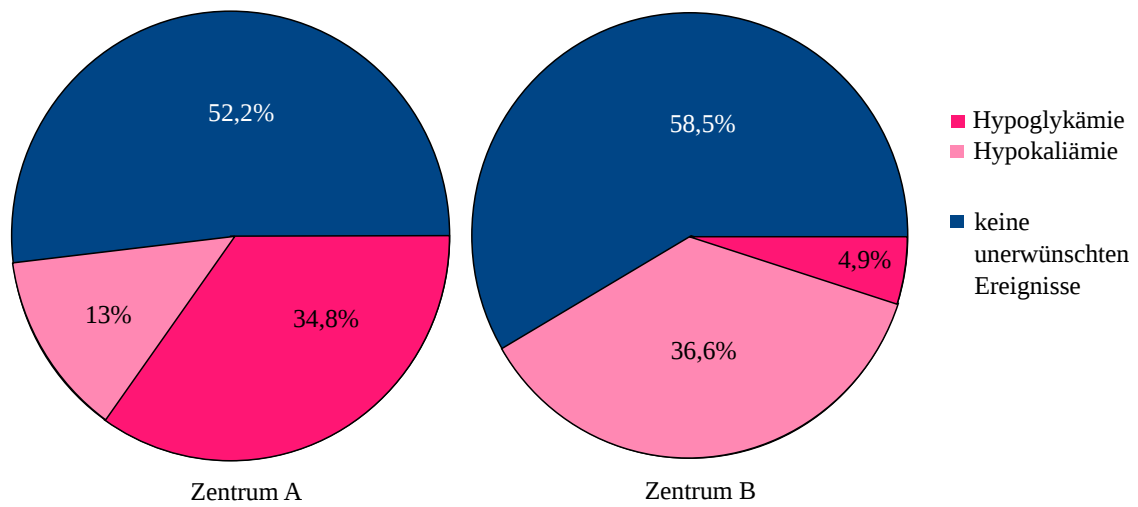


Abbildung 6: Anteilmäßiges Auftreten unerwünschter Ereignisse in den Zentren

8 Diskussion

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, deren Inzidenz in wenigen Jahren weiterhin dramatisch ansteigen wird. Somit werden die mit ihr assoziierten Sekundärerkrankungen wie diabetische Nephropathie, diabetische Neuropathie, diabetische Retinopathie sowie Mikro- und Makroangiopathien ebenfalls weiterhin im ärztlichen Fokus stehen. Diese Sekundärerkrankungen führen zu einer für die Betroffenen nicht zu unterschätzenden Einschränkung der Lebensqualität wie auch zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko.

Es erkrankten rund 15 von 100.000 Kindern und Jugendlichen in Deutschland pro Jahr an Diabetes mellitus Typ 1. Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich im mittleren Bereich [41], die Tendenz ist jedoch zunehmend. Die Erstmanifestation mit DKA scheint in Deutschland jedoch nicht zuzunehmen: während 2001 etwa 30% der in Leipzig neu diagnostizierten Diabetes mellitus-Patienten eine Ketoazidose aufwiesen [61], vermerkte die Studie von Galler 2010 eine in etwa gleichbleibende Zahl von 27,1% [39]. Aufgrund diesbezüglich ebenfalls anderer Daten in einer großangelegten Studie, welche belegte, dass in den letzten 13 Jahren kein signifikanter Anstieg des Auftretens der DKA zu verzeichnen war [82], muss geschlossen werden, dass unsere Daten wegen der niedrigen Fallzahl nicht eindeutig zu verwerten sind. Häufig wird die Diagnose erst spät gestellt, da erste Anzeichen wie Polyurie, Polydypsie und Leistungsschwäche von Eltern und betreuenden Ärzten oft nicht wahrgenommen oder fehlgedeutet werden.

8.1 Therapieansatz im Literaturvergleich

Die diabetische Ketoazidose ist besonders im Kindesalter eine Komplikation des Diabetes mellitus, die oft erst zur Diagnosestellung führt. Die Behandlung erfolgt vornehmlich auf den Intensivstationen der Kinderkliniken, um kontrolliert therapieren zu können und weitere mögliche Komplikationen wie das zwar seltene, aber mit hoher Mortalitätsrate behaftete Hirnödem zu vermeiden. Grundsätzlich zählen zu den Prinzipien der Therapie die Senkung

des BZ-Wertes, Beseitigung der Ketogenese, Rehydratation und Elektrolytausgleich. Über die Grundlagen und den Erfolg dieser Maxime besteht Einigkeit, allerdings gibt es keine eindeutig festgelegten Behandlungsschemata, allenfalls Empfehlungen. Eine Studie über einen Vergleich von Therapien der DKA in pädiatrischen Intensivstationen in Missouri, USA, zeigte eine große Breite in therapeutischen Entscheidungen bezüglich Insulinboli und ihrer Dosierung, der Menge an Flüssigkeitssubstitution und Bikarbonatgabe [8]. Zur Verbesserung der Patientenversorgung sollte, auch wenn kein Standard, den aktuellsten Therapieleitlinien gefolgt werden. Hierzu zählen unter anderen die „Consensus Guidelines“ der International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), die erstmals 1995 veröffentlicht wurden. Seitdem wurden die Therapieempfehlungen regelmäßig erneuert und an den weiten Konsens klinischer Praxis angepasst, letztmalig 2009. Nationale Gesellschaften folgten diesem Beispiel, unter anderem in Australien, Kanada, USA, Großbritannien und Deutschland. Bei der Flüssigkeitssubstitution gehen die Meinungen weit auseinander - fest steht nur, dass sofort damit begonnen werden sollte. Das Position Statement der American Diabetes Association (ADA) aus dem Jahr 2006 empfiehlt die Gabe von 10-20 ml/kg/h über die ersten vier Stunden und darauf die komplette Rehydratation über 48 Stunden. Somit sei die Nierenfunktion gewährleistet, aber auch das drohende Hirnödem abgewendet. Hier schließen sich viele Studien an [26] [31] [69] [79] [97] [111] an. Dem widerspricht die Studie von Mahoney [77], der Fälle von Hirnödemen bei DKA in einer Klinik im Verlauf von zwölf Jahren untersuchte. Er stellte fest, dass jene Patienten ein Hirnödem entwickelten, die mit einem höheren Flüssigkeitsvolumen therapiert worden waren, und dies besonders innerhalb der ersten vier Stunden. Somit sei das ein Risikofaktor für ein Hirnödem. Auch bestand hier trotz Verzichtes auf einen Volumenbolus nicht die Gefahr eines Nierenversagens. Rutledge [99] verweist auf mehrere Studien, die keine Bolusgabe von Flüssigkeit raten (beziehungsweise wenn, dann unter 10 ml/kg/h), sondern den Ersatz über 24 bis 48 Stunden. In der Arbeit von T. B. Brown werden mehrere Studien hinsichtlich des Zusammenhangs von Flüssigkeitsvolumen und Hirnödem verglichen [11]. Dort kann abschließend nur konstatiert werden, dass

ein solcher Zusammenhang bisher unbewiesen ist. In unserer Studie gab es eine deutliche Differenz der Flüssigkeitsgabe zwischen den Zentren. Betrachtet man die Gabe von nicht-glukosehaltiger Lösung, wurde in Zentrum A mit initial 5 ml/kgKG/h Volumen substituiert, in Zentrum B mit knapp 10 ml/kgKG/h, wie von der ADA empfohlen. In Zentrum B konnte ein rascherer Abfall des Blutzuckers und eine insgesamt kürzere Dauer bis zur Durchbrechung der DKA verzeichnet werden. Die Ergebnisse unterstützen die Empfehlungen, initial mit 10 ml/kgKG/h Flüssigkeitssubstitution zu infundieren. Weiterhin wurde in Zentrum B eher mit zusätzlicher Gabe von glukosehaltiger Lösung begonnen, was aufgrund der höheren Insulindosierung indiziert war. Dieser signifikante zeitliche Unterschied war im Bereich des Blutzuckerwertes, ab dem mit glukosehaltiger Infusionslösung gearbeitet wurde, nicht zu beobachten. In Zentrum A wurde bei einem mittleren Blutzuckerwert von 12,9 mmol/l Glukose infundiert, in Zentrum B bei einem mittleren Blutzuckerwert von 13,7 mmol/l. Dieser diskrete Unterschied zeigte sich klinisch nicht relevant.

Hinsichtlich der Insulingabe wurde von der ADA 2001 die Gabe eines Insulinbolus von 0,15 IE/kgKG empfohlen mit Fortsetzung der kontinuierlichen Insulingabe von 0,1 IE/kgKG. Letzterem stimmt Dunger [26] zu, jedoch gab es 2004 schon Hinweise, dass ein Insulinbolus zur Regulierung des Blutglukosespiegels nicht notwendig sei [79], besonders nicht bei pädiatrischen Patienten [31]. 2006 wurde behauptet, ein Insulinbolus sei unnötig und trage eventuell zur Entstehung eines Hirnödems bei [14] [97] [111]. Von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wurde 2003 noch die Empfehlung eines Insulinbolus von 10-20 U (entsprechend 1,6-3,3 IE/kgKG) bei Erwachsenen gegeben [52], welche 2006 und 2007 erneuert wurde [53] (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de). Die Insulingabe sollte weder unterbrochen, noch unter 0,05 IE/kgKG gesenkt werden, um Ketose zu verhindern und den laufenden Anabolismus zu stoppen [49] [62] [96]. Wolfsdorf [111] hält fest, dass die Insulindosierung mindestens bei 0,1 IE/kg/h liegen sollte, und zwar solange, bis die DKA durchbrochen ist. Es sei denn, die Patienten demonstrierten eine deutliche Insulinsensitivität, dann könne die Dosis auf 0,05 IE/kg/h reduziert werden. 2007 ergänzt er, dass mit der Insulinsub-

stitution etwa ein bis zwei Stunden nach Rehydrierung begonnen werden sollte [111]. Neuere Studien belegen, dass auch niedriger dosierte kontinuierliche Insulingaben zu einer sicheren Durchbrechung der DKA führen [65], [91]. Betrachtet man das in vielen Studien diskutierte Risiko des Hirnödems unter höherer Insulindosierung, wäre die Reduzierung der Dosis bei gleicher Effizienz wünschenswert. Kitabchi untersuchte drei Probandengruppen: zwei mit Insulindosierungen von je 0,07 IE/kgKG/h, davon eine mit initialem Insulinbolus, die dritte Gruppe erhielt 0,14 IE/kgKG/h. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Normalisierung von pH, Blutzucker und Bikarbonat in allen drei Gruppen. Allein zu erwähnen war, dass Patienten, welche mit 0,07 IE/kgKG/h ohne Insulinbolus behandelt wurden, zusätzliche Insulingaben zur Kontrolle der Blutzuckerwerte benötigten wurden [65]. Eine weitere vergleichende Studie kommt von Puttha [91]. Er verglich die Endpunkte der Therapie nach sechs Stunden bei unterschiedlicher Insulindosierung bei DKA in sechs britischen Zentren. In zwei Zentren wurden die Patienten mit 0,05 IE/kgKG/h behandelt, die weiteren vier Zentren therapierten mit der Standarddosis von 0,1 IE/kgKG/h. Die Ergebnisse waren sowohl im Hinblick auf Blutzuckerabfall als auch pH-Anstieg vergleichbar. Bezüglich neurologischer Auffälligkeiten lagen die höheren Werte auf der Glasgow Coma Skala auf seiten der Patienten, welche mit der Standarddosis behandelt wurden. In den von uns untersuchten Zentren lagen die Insulingaben bei 0,025 IE/kgKG/h in Zentrum A gegenüber der den Leitlinien der DDG folgenden 0,1 IE/kgKG/h in Zentrum B. Die Beobachtungsdauer betrug 48 Stunden. Unter höherer Insulindosis kam es zu einem signifikant schnelleren Abfall der Blutzuckerwerte und es zeigte sich eine Tendenz zur rascheren Beseitigung der Azidose. In der von Puttha durchgeführten Studie lag der Blutzuckerausgleich bei 0,1 IE/kgKG/h zeitlich vergleichbar mit dem unserer Patientengruppe mit erhaltender Standarddosis in Zentrum B (11,8h vs. 10,5h). Erwartungsgemäß erfolgte die Senkung des Blutzuckers auf < 11 mmol/l bei 0,025 IE/kgKG/h langsamer als bei 0,05 IE/kgKG/h (18h vs. 13,8h). Während der Blutzuckerabfall unter 0,1 IE/kgKG/h in beiden Studien ähnlich war, zeigt sich im Vergleich des zeitlichen Verlaufs bis zum Ausgleich der Azidose ein deutlicher Unterschied. Puttha ver-

zeichnete pH-Werte $> 7,3$ nach 13,4 Stunden, in der von uns untersuchten Gruppe wurde die Durchbrechung der Azidose bei gleicher Insulindosis nach 6,5 Stunden erreicht. Betrachtet man diesbezüglich die beiden Patientengruppen mit der niedrigeren Insulingabe, zeigt sich ein schnellerer Ausgleich der Azidose bei $0,025 \text{ IE/kgKG/h}$ (8h vs. 12,1h). Die Unterschiede bis zur Normalisierung des pH-Wertes in beiden Studien können nicht durch verschiedenen stark ausgeprägte Schweregrade der DKA bei den Patientengruppen erklärt werden, da sowohl pH-Wert als auch Blutzuckerwert bei Aufnahme vergleichbar waren. Erstaunlicherweise lag die kumulative Insulindosis in unserer Gruppe mit der kontinuierlichen Gabe von $0,1 \text{ IE/kgKG}$ bis zur Durchbrechung der Azidose doppelt so hoch wie in der Gruppe mit der niedrigeren Dosis ($0,482$ vs. $0,213$, $p=0,001$). Der Grund hierfür mag in dem signifikant höheren Dehydratationsgrad der Patienten in Zentrum B liegen, welcher Insulinresistenz fördert.

Bezüglich der unter Therapie möglichen Hypoglykämie gibt es derzeit keinen genau definierten Wert für Kinder mit Diabetes. Generell werden Blutzuckerwerte zwischen $3,3 - 3,9 \text{ mmol/l}$ als hypoglykämisch bezeichnet [16]. Für unsere Untersuchung legten wir den Wert für eine Hypoglykämie mit $< 3,1 \text{ mmol/l}$ fest. Unter höherer Insulindosierung konnte kein signifikant höheres Auftreten von Hypoglykämien nachgewiesen werden. In den ersten 24 Stunden waren in beiden Zentren ähnlich niedrigere Raten von Hypoglykämien festzustellen, im gesamten Beobachtungszeitraum von 48 Stunden kam es in Zentrum A unter der geringeren Insulingabe jedoch gehäuft zu Späthypoglykämien. Möglicherweise besteht die Ursache hierin in der zeitlichen Überschneidung mit dem Wechsel auf subkutane Insulingaben und folgend seltenerer Blutzuckerkontrollen.

Laut Literaturangaben sollte Kalium ab einem Wert unter $5,0 \text{ mmol/l}$ bei adäquater Nierenfunktion substituiert werden [53]. Die European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) [26] gibt vor, Kalium bei Hypokaliämie sofort zu ersetzen und bei Normwerten mit Beginn der Insulintherapie zu substituieren. Diesem stimmen mehrere Studien zu [67] [111]. Bei bestehender Hyperkaliämie aufgrund reduzierter Nierenfunktion steht die Kontrolle im

Vordergrund. Vor Beginn einer Insulintherapie sollte jedoch immer das Kalium bestimmt werden, denn auch, wenn eine anfängliche Hypokaliämie selten ist, so kann Insulin ohne vorherige entsprechende Substitution bei diesen Patienten zu lebensbedrohlichen Arrhythmien führen [67]. In den ISPAD-Guidelines 2009 wird davon ausgegangen, dass bei jedem Patienten ein Kaliumdefizit vorliegt und bereits mit der Flüssigkeitszufuhr die Kaliumsubstitution begonnen werden sollte [111]. Unsere Untersuchung bestätigt diese Ansicht. Gerade bei schnellerem Blutzuckerausgleich muss die Kaliumgabe adäquat erfolgen. In Zentrum A wurde, wie in den Leitlinien empfohlen, bereits mit Einsetzen der Diurese mit der Kaliumgabe begonnen, auch wenn die Werte noch im Normbereich lagen. In Zentrum B kam es signifikant häufiger zu Hypokaliämien unter der Therapie, da hier erst später mit der Substitution begonnen wurde, und zwar erst mit dem laborchemischen Nachweis fallender Werte. Das Therapieschema in Zentrum B wurde inzwischen entsprechend angepasst.

Die Gabe von Bikarbonat war bereits 1984 kontrovers [47]. Ohne adäquaten Ausgleich kann eine Bikarbonattherapie in Hypokaliämie enden oder zu Gewebshypoxie führen. BZ-Werte fielen in den von Hale untersuchten Gruppen mit und ohne Bikarbonattherapie ohne signifikanten Unterschied. Der pH-Wert stieg zwar in der Bikarbonat erhaltenden Gruppe zügiger, allerdings fiel das Laktat nicht signifikant schneller, so dass letztendlich nicht von einem metabolischen Vorteil der Bikarbonattherapie gesprochen werden kann. Die Gabe von Bikarbonat galt auch 2001 immer noch als umstritten. Sollte der pH-Wert nach einer Stunde Therapie nicht über 6,9 steigen, wird die Gabe von Bikarbonat empfohlen [26] [31]. Oberhalb dieses pH-Wertes konnte kein Beweis für den Nutzen einer Bikarbonatgabe geführt werden [33] [86] [104]. Wolfsdorf empfiehlt die Gabe ebenfalls bei Patienten, die mit lebensbedrohlicher Hyperkaliämie eingeliefert werden [66] [111]. In anderen Aussagen zum Bikarbonateinsatz wird sogar erst bei einem pH unter 6,8 dieser als indiziert angesehen [79]. In dem Artikel von Hensen [52] wird Bikarbonat sogar als Risikofaktor bezüglich der Entwicklung eines Hirnödems gewertet. Außerdem führt die Insulintherapie durch Inhibition der Lipolyse und Ketonproduktion zu einer Regeneration des Bikarbonats im Plasma [67].

Unsere Studie zeigt, dass im Vergleich zu nicht mit Bikarbonat behandelten Patienten kein Vorteil in der Bikarbonattherapie nachzuweisen ist. Weder pH-, HCO_3^- - oder Blutzuckerwerte nahmen einen veränderten Verlauf. Hierbei ist jedoch die inkongruente Anwendung des Bikarbonats zu berücksichtigen, die möglicherweise zu einer Verzerrung der Daten geführt haben kann.

Trotz der Einführung relativ strikter Therapieprotokolle in die Behandlung der DKA konnte die Inzidenz des Hirnödems nicht signifikant reduziert werden [27] [28] [80] [103]. In der Studie von Bui [12] über 15 Jahre wurde aufgrund von Empfehlungen die Rehydratationszeit innerhalb der Studienzeit von 24 auf 48 Stunden erhöht. Die Verlängerung der Flüssigkeitsgabe mit gleichem Gesamtvolumen führte eher zu einer Zunahme des Hirnödems unter den Patienten. Die Arbeit von Glaser [45] [44] zeigt, dass ein leichtes, asymptomatisches Hirnödem bei Kindern gewöhnlich vor oder unter der Therapie der DKA auftritt. Allerdings ist dies nur eine Beobachtung ohne Untersuchung möglicher Zusammenhänge, so dass dies nicht verwertbar für bestimmte Therapieempfehlungen ist. Ob Octreotidinfusionen zur Behandlung des Hirnödems zum Einsatz kommen werden, müssen weitere Studien zeigen. Seewi et. al. zeigten an einem Fallbeispiel den positiven Effekt desselben ergänzend zur Standardtherapie bei einem Patienten mit Hirnödem unter diabetischer Ketoazidose [100]. Bosnak et. al. konnten ebenfalls positive Auswirkungen einer ergänzenden Octreotidtherapie im Rahmen von zwei Fallbeispielen mit komplizierter diabetischer Ketoazidose beobachten [7].

In dieser Studie kam es in Zentrum B innerhalb der untersuchten acht Jahre zur Komplikation eines Hirnödems. Bezüglich eines möglichen Zusammenhangs mit der erhöhten Flüssigkeitsgabe, welche häufig als Ursache diskutiert wird, kann nur spekuliert werden. Weitere vierzig Probanden des Zentrums, welche ebenfalls diese Therapie erhielten, wiesen keine cerebralen Auffälligkeiten auf. Da nur ein Fall des Hirnödems auftrat, kann an dieser Stelle keine Ursachenanalyse erfolgen. Auch die Diskussion eines möglichen Zusammenhangs mit dem Auftreten des Hirnödems in der Patientengruppe, welche die höhere Insulindosis erhielt,

ist hier wissenschaftlich nicht zu führen. In Zentrum A trat innerhalb des Untersuchungszeitraums keine derartige Komplikation auf, allerdings liegt die Probandenzahl in Zentrum B doppelt so hoch wie in Zentrum A, so dass die Daten hier aufgrund dessen statistisch nicht zu verwerten sind.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie ist die nicht vollständige Erfüllung der gesetzten Kriterien für die diabetische Ketoazidose laut ISPAD. Hierzu zählt die Ketonurie und Ketonämie, in beiden untersuchten Zentren lagen diesbezüglich nur vereinzelt Werte vor. Da die Werte jedoch mit dem pH-Wert korrelieren und aufgrund unter dem Behandlungsverlauf im Urin noch messbarer Werte, die möglicherweise unberechtigterweise Zweifel am Therapieerfolg aufkommen lassen [110], erschien dieser Punkt vernachlässigbar.

Dennoch ist zusammenfassend zu sagen, dass niedrig dosierte Insulingaben in der Akutbehandlung der DKA genauso sicher sind wie bisher empfohlene Dosen. Die Azidose wird unter der Standarddosis diskret schneller durchbrochen, die Ursache der früheren Normalisierung des pH-Wertes bleibt unklar. Hierfür wären randomisiert kontrollierte Studien mit verschiedenen Insulindosierungen notwendig, um echte Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen aufzuzeigen. Zusätzlich besteht wegen der relativ großen Anzahl an durchgeführten Tests anhand des vorliegenden Datensatzes beider Probandenkollektive eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass einige der Tests rein zufällig einen p-Wert $< 0,05$ erreichen. Deshalb muss berücksichtigt werden, dass die hier dargelegten signifikanten Ergebnisse nicht überbewertet werden dürfen. Es wäre sicherlich zu empfehlen, die erbrachten Resultate gegebenenfalls an einer weiteren Stichprobe zu validieren.

Um Komplikationen der DKA zu vermeiden, sind Leitlinien dringend notwendig. Da ein Patient über den Behandlungszeitraum in der Regel von mehreren Ärzten betreut wird, wirken hier auch individuelle Entscheidungen je nach Erfahrungswert und Wissen auf die Therapie ein. Dies ist nicht immer vorteilhaft, besonders wenn die Erfahrung noch gering ist. Hier sind die Leitlinien der ISPAD, der ADA und DDG Hilfen, allerdings bleibt ein großer Interpretationsfreiraum. Bezüglich der Kaliumsubstitution bleibt offen, welche Grenzen die einzel-

nen Gesellschaften für Hypo- und Hyperkaliämie festsetzen. Ab wann ist die Hyperkaliämie lebensbedrohlich, so dass Bikarbonat zum Einsatz kommen sollte? Auf welche Altersgruppe bezieht sich die Empfehlung der Insulindosis von 0,05 U/kg/h der DDG (siehe Tabelle 1) ?

In kleineren Krankenhäusern, in denen Fälle diabetischer Ketoazidose eher selten vorkommen werden, muss diesbezüglich fortlaufend geschult werden, um diese trotzdem schnell und sicher diagnostizieren und die Behandlung einleiten zu können. Aber auch in größeren Krankenhäusern muss leitliniengerecht behandelt werden. Leider war dies in dem von uns untersuchten Zeitraum nicht unbedingt der Fall, da immerhin zwölf Patienten mit diabetischer Ketoazidose Insulin subkutan erhielten.

8.2 Prävention von Spätkomplikationen

When meditating over a disease, I never think of finding a remedy for it, but, instead a means of preventing it. (Louis Pasteur, 1884)

Aufgrund der autoimmunen Genese des Diabetes mellitus Typ 1 gibt es keine Möglichkeit der Prävention der Erkrankung an sich. Zu den Spätfolgen des Diabetes gehören neben makrovaskulären Komplikationen auch mikrovaskuläre Schäden, die sich als Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathie äußern können, auch schon bei jungen Patienten. Eine optimale Blutzuckereinstellung sowie regelmäßige klinische Untersuchungen reduzieren das Risiko dieser Spätfolgen. Es besteht kein HbA1c-Schwellenwert, unter dem Spätfolgen signifikant gemindert sind. Daher ist ein möglichst niedriger Wert anzustreben [22], sofern er nicht mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien einhergeht. Die American Diabetes Association hat für pädiatrische Patienten altersangepasste Richtwerte empfohlen [2].

In Italien wurde 1991 eine Aufklärungskampagne über Diabetes in der Kindheit durchgeführt. In der Auswertung über einen Zeitraum von acht Jahren konnte die Frequenz des Auftretens diabetischer Ketoazidose bei Neumanifestationen des Diabetes mellitus Typ 1 von 78% auf 12,5% gesenkt werden [106]. Um den Langzeiterfolg zu kontrollieren, wurde acht

Jahre nach Ende der Kampagne eine neue Studie angefügt, in der eine Wirkungsabschwächung nachgewiesen wurde. Eine neue Kampagne soll die Aufmerksamkeit für Diabeteserkennung wieder schärfen [107].

Eine australische Studie [21] belegt, dass Selbstmonitoring der Blutzuckerwerte zu signifikant niedrigerem Auftreten diabetischer Ketoazidose führte als Blutuntersuchungen durch niedergelassene Ärzte. Dieses liegt sicher an der somit besser optimierbaren Dosisanpassung des Insulins an die Nahrungsaufnahme sowie an der schnelleren Korrektur bei Entgleisungen. Dieselbe Studie zeigte auch, dass 15% der neu diagnostizierten Diabetesfälle nicht einem Krankenhaus zugeführt wurden, vermutlich aufgrund der langen Wartezeit auf bestätigende Laborwerte. Diese Problematik mag auch in anderen Ländern der Fall sein, hier müssen niedergelassene Ärzte geschult werden, die Diagnose anhand der Klinik zu stellen [92]. Fehler in der Diagnosestellung können durch die Symptomatik bedingt sein. So können ketoazidotische Hyperventilation als Pneumonie oder Asthma fehlgedeutet werden, abdominelle Beschwerden als akutes Abdomen mit chirurgischer Weiterbehandlung, Polyurie als Harnwegsinfekt oder Erbrechen als Gastroenteritis [18]. Auch laborchemische Daten können zu Fehldiagnosen führen. So sind in 20-25% der Fälle erhöhte Transaminasen zu beobachten, ohne dass ein Leberschaden vorliegt. Gleiches gilt für erhöhte Lipase- und Amylasewerte bei 16-25% der Patienten, welche typischerweise auf eine akute Pankreatitis deuten, auch wenn diese nicht unbedingt vorliegen muss [110].

Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus müssen Eltern, aber auch Betreuungspersonal geschult werden, Situationen mit Insulinmehr- oder -minderbedarf zu erkennen und dementsprechend zu handeln. Betreuer müssen in der Lage sein, Symptome zu erkennen. Um dies zu fördern, hat die ADA eine Lehrpräsentation für Schulpersonal entwickelt (www.diabetes.org). So müssen Fieber gesenkt und Infektionen adäquat behandelt werden. Ebenso sollten Hungerzustände und Dehydratation vermieden werden [9].

Eine wichtige Maßnahme betrifft die Compliance des Patienten. Insulingaben dürfen nicht unterbrochen werden. Eine Möglichkeit ist der Einsatz von Insulinpumpen. Früher wurde

die Ansicht vertreten, nur Patienten die gut geübt sind und sich im fortgeschrittenen jugendlichen Alter befinden, sollten ihr Insulin mittels Pumpe appliziert bekommen [23]. Eugster geht davon aus, dass so genannte "Problem-Patienten", deren Diabetes schwer zu kontrollieren ist, von der Insulinpumpe profitieren [34]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine weitere Studie [85]. Dieses ist aber umstritten. Der Einsatz von Insulinpumpen bei neonatalem Diabetes ist sicherer, akkurater und leichter zu handhaben als Injektionen [76]. Hyperglykämien treten unter Pumpentherapie seltener auf, bei Auftreten einer solchen muss ein Pumpenversagen in Betracht gezogen und gegebenenfalls mit der Gabe von Extrainsulin via Pen behandelt werden, um der Entwicklung einer Ketoazidose entgegenzuwirken. 2007 lag die Insulinsubstitution via Pumpe bei pädiatrischen Patienten in Deutschland bei 10% [54], 2008 schon bei über 20% [81]. HbA1c-Werte konnten in einer Studie von Bergenstal et. al. sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern unter Insulinpumpentherapie deutlicher gesenkt werden als unter einer Injektionsbehandlung [4]. Laut einer Studie von Karges et. al. bezüglich des Schutzes vor diabetischer Ketoazidose zeigte sich kein Vorteil für langwirksame Insulinanaloga gegenüber NPH-Insulin [63], so dass NPH-Insulinen derzeit der Vorzug gegeben werden sollte.

Des weiteren sollten junge Patienten bei rezidivierenden Episoden der DKA psychologisch vorgestellt werden, um eventuell bestehende Risikofaktoren wie Depressionen oder Essstörungen zu entdecken. Neben diesen psychischen Störungen können viele Probleme durch die Erkrankung an sich verursacht sein. Hierzu können Überforderungszustände des Kindes oder der ganzen Familie mit der Krankheitssituation zählen, aber auch Uneinigkeiten zwischen Patient und Therapeut oder Patient und Umwelt. Nicht selten gestaltet sich der unvermeidliche Übergang zwischen pädiatrischer und adulter ärztlicher Behandlung für den Patienten schwierig und führt des öfteren zu Incompliance. Im schlimmsten Fall kann der Patient aus dem Behandlungssystem fallen. Um dies zu mindern, sollte der Wechsel nicht abrupt vollzogen, sondern in mehreren vorherigen Konsultationen besprochen werden. So können sich die Patienten auf den Umfeldwechsel vorbereiten. Ein weiterer Faktor, der sich in der Jugend

manifestiert, ist erhöhtes Gruppenzugehörigkeitsdenken und dessen Folgen. Nicht selten erfolgt die Identifikation über sogenannte „Coolnessfaktoren“ wie Alkohol, Drogen und Zigaretten. Jugendliche mit Diabetes sollten ermutigt werden, diesem Drang nicht nachzugeben. Neben bekannten Risiken, die auch auf Nicht-Diabetiker zutreffen, müssen die Heranwachsenden auf die Wirkung von insbesondere Alkohol auf die Glukoneogenese beziehungsweise deren Hemmung hingewiesen werden. Das Risiko für Hypoglykämien nach Alkoholgenuss ist somit erhöht. Ein einfacher Zugang zu psychosozialer Unterstützung, auch außerhalb der Klinik, sollte gewährleistet sein [19] [24].

In den USA wurde eine multisystemische Therapie für gesellschaftlich niedriger gestellte Familien, Minderheiten und Alleinerziehende mit Kindern mit Diabetes Typ 1 getestet, da diese Familien besonderen Herausforderungen mit einem chronisch kranken Kind gewachsen sein müssen. Die Therapie richtete sich sowohl an den Patienten selbst, als auch an die Familie und die weitere gesellschaftliche Umgebung wie Schule und enthielt kognitive Verhaltenstherapie, Verbesserung der Schul-Familien-Kommunikation sowie Kontrolle der Disziplin. Dieser Versuch ergab, dass psychotherapeutisch betreute Patienten weniger Krankenhausweisungen aufgrund ihres Diabetes hatten und sich die metabolische Kontrolle deutlich verbesserte [32].

In Schweden, einem der führenden Länder an Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 1, konnte in einer aktuellen Studie eine fallende Inzidenzrate bei kleinen Kindern beobachtet werden. Während in den evaluierten Jahren 1978-2007 in den ersten 22 Jahren Kinder von 0 - 9 Jahren die höchste Inzidenzrate aufwiesen, nahm diese im letzten Jahrzehnt deutlich ab und verschob sich auf die Altersgruppe von 10 - 14 Jahren [5]. Ähnliche Tendenzen sind in Finnland zu beobachten [51]. Hieraus kann geschlossen werden, dass die Konzentration auf änderbare Faktoren, die Diabetes auslösen können, Erfolg versprechend ist.

Obwohl über die letzten Jahrzehnte keine definitive Senkung der Mortalitätsrate bei DKA zu sehen ist, besteht die Möglichkeit, dass dieses an fehlenden Strukturen zur Erfassung aller Daten von Inzidenz bis Mortalität liegt. In Deutschland gibt es bisher kein flächende-

ckendes Diabetesregister zur Erfassung epidemiologischer Daten. Im Bundesland Sachsen besteht seit 1999 ein Kinderdiabetesregister, welches alle neu aufgetretenen Fälle des Diabetes im Kindesalter erfasst. So können wichtige Erkenntnisse hinsichtlich Entstehung der Erkrankung gewonnen und Langzeitstudien zur Qualitätsbesserung der Behandlung durchgeführt werden [38]. Im Jahr 2008 wurde das Kompetenznetz Diabetes gegründet, welches vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt wird und sich für Erkenntnisgewinne in den Bereichen Prävention, Diagnostik und Therapie des Diabetes einsetzt. In naher Zukunft ist eine Präventivstudie bezüglich diabetischer Ketoazidose bei Kindern und Jugendlichen in Sachsen geplant.

9 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Diabetes mellitus Typ1 ist eine häufige chronische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter, die mit schwerwiegenden Komplikationen, sowohl akut als auch als Spätfolgen auftretend, einhergeht. Zu einer der häufigsten und auch letal bedrohenden Komplikationen zählt die diabetische Ketoazidose. Im pädiatrischen Bereich gibt es derzeit zwar Leitlinien zur Therapie, jedoch sind diese je nach Studien- und Erfahrungslage immer wieder anzupassen.

Als leitliniengerechte Insulindosierung gilt derzeit 0,1 IE/kgKG/h, um die Ketoazidose effizient zu durchbrechen mit möglichst geringen Nebenwirkungen wie Hypoglykämien oder Auftreten eines Hirnödems. Neuere Studien belegen jedoch, dass das auch mit einer geringeren Insulingabe von 0,05 IE/kgKG/h erreicht werden kann. Mit dieser Arbeit wurde der Einfluss zweier unterschiedlicher Therapiekonzepte hinsichtlich Flüssigkeits- und Insulindosierung bei der DKA im Kindes- und Jugendalter untersucht. Ausgangspunkt hierfür waren die objektiv differenten Therapieschemata der Kinderklinik des Klinikum Chemnitz gGmbH sowie der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche in Leipzig. Die Insulindosierung liegt in einem Zentrum bei 0,025 IE/kgKG/h, in dem anderen leitliniengerecht bei 0,1 IE/kgKG/h. Retrospektiv wurden alle Kinder, die innerhalb der Jahre 1998 bis 2005 in den Kliniken aufgrund einer DKA behandelt wurden, in die Studie aufgenommen. Nach Untersuchung hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien ergaben sich die Probandenkollektive mit 23 Patienten in Zentrum A und 41 Patienten in Zentrum B. Alle notwendigen Daten wurden sorgfältig aus den Archivakten herausgearbeitet. Anhand dieser Informationen sollten insbesondere Antworten auf folgende Fragestellungen gefunden werden:

1. Gibt es Unterschiede in der Dauer der Blutzuckersenkung, der Dauer bis zur Normalisierung des pH-Wertes?
2. Wie häufig treten Komplikationen unter der Therapie (Hypoglykämien, Hypokaliämien) auf?

Nach Analyse der vorliegenden Daten gibt es Unterschiede in der Dauer der Blutzuckersenkung bis hin zur Normalisierung des pH-Wertes. Höhere Insulindosen in Zusammenhang mit höherer Flüssigkeitssubstitution führten zu signifikant rascherem Absinken der Blutzuckerwerte und tendenziell schnellerer Normalisierung von pH und Standardbikarbonat. Bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien konnte kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden, jedoch kam es unter niedrigerer Insulindosis gehäuft zu Späthypoglykämien. Hypokaliämien traten in Zentrum B signifikant häufiger auf, hier wurde die Kaliumsubstitution erst bei fallenden Kaliumwerten begonnen. In Zentrum A wurde leitliniengerecht mit Beginn der Diurese Kalium substituiert. In Zentrum B wurde nach Vorlage der Ergebnisse die späte Kaliumsubstitution ebenfalls verlassen. Auch wenn in Zentrum B ein Proband ein Hirn-ödem entwickelte, ist der Zusammenhang mit der Therapie nicht nachweisbar. Eine höhere Flüssigkeitssubstitution von 10 ml/kgKG/h scheint keinen nachteiligen Effekt im Sinne eines Hirnödems zu haben, sondern fördert die Rehydrierung und dadurch die Durchbrechung der DKA. Ein Nutzen der Therapie durch zusätzlicher Gabe von Bikarbonat konnte nicht nachgewiesen werden. Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse dieser Vergleichsstudie die Empfehlung, die Insulindosierung in der Behandlung der diabetischen Ketoazidose zu reduzieren. Bei akuten Komplikationen zeigt sich dies ebenso sicher und effizient wie die empfohlene Dosis von 0,1 IE/kgKG/h. Unter der Dosierung von 0,025 IE/kgKG/h wurde die DKA zwar tendenziell langsamer durchbrochen, allerdings zeigte sich das nur im Abfall der Blutzuckerwerte als signifikant, so dass man sich fragen muss, in welchem Maße der nur geringe Zeitunterschied klinisch relevant ist. Hierfür wäre eine prospektive randomisiert kontrollierte Studie mit differenten Insulindosierungen notwendig, um aufzuzeigen, inwieweit die Unterschiede in den Therapieschemata Einfluss haben auf Stoffwechsel, Länge des Krankenhausaufenthalts, Kosten und den weiteren Verlauf der Erkrankung.

10 Danksagung

Mit Beendigung dieser Arbeit möchte ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Wieland Kiess für die freundliche Überlassung dieses Dissertationsthemas bedanken. Herrn PD Dr. Thomas Kapellen danke ich für die konstruktive fachliche Unterstützung. Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei Manuela Siekmeyer, deren Idee diese Arbeit erst ins Leben rief. Herrn Dr. Christian Vogel sowie dessen Frau Viviane danke ich für die gute Zusammenarbeit in der Kinderklinik des Klinikum Chemnitz gGmbH. Besonderer Dank gilt auch Herrn Hilmar Berger, der mich geduldig und kompetent durch die Statistik führte. Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und besonders meinem Mann für die jahrelange Motivation und Unterstützung.

11 Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet oder auf das direkt Bezug genommen wurde, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Literatur

- [1] Al-Fifi Suliman H. The relation of age to the severity of Type 1 diabetes in children. *J Family Community Med*, 17(2):87–90, 2010.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2011. *Diabetes Care*, 34:S11–S61, 2011.
- [3] Balasubramanyam A., Garza G., Rodriguez L., Hampe C. S., Gaur L., Lernmark A., Maldonado M. R. Accuracy and Predictive Value of Classification Schemes for Ketosis-Prone-Diabetes. *Diabetes Care*, 29:2575–2579, 2006.
- [4] Bergenstal R. M., Tamborlane W. V., Ahmann A., Buse J. B., Dailey G., Davis S. N., Joyce C., Peoples T., Perkins B. A., Welsh J. B., Willi S. M., Wood M. A. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*, 363:311–320, 2010.
- [5] Berhan Y., Waernbaum I., Lind T., Möllsten A., Dahlquist G. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 Diabetes- The Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. *Diabetes*, 60:577–581, 2011.
- [6] Boord J. B., Graber A. L., Christman J. W., Powers A. C. Practical Management of Diabetes in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 164:1763–1767, 2001.
- [7] Bosnak M, Dikici B., Dogru O., Davutoglu M., Haspolat K. Somatostatin Therapy in the Management of Resistant Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*, 25:629–630, 2002.
- [8] Bradley P., Tobias J. D. An Evaluation of the Outside Therapy of Diabetic Ketoacidosis in Pediatric Patients. *Am J Ther*, 15:516–519, 2008.
- [9] Brink S., Laffel L., Likitmaskul S., Lui L., Maguire A. M., Olsen B., Silink M., Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Sick day ma-

nagement in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:146–153, 2009.

- [10] Brown A. F. T. Aetiology of cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Emerg Med J*, 21:754, 2004.
- [11] Brown T. B. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis: Is treatment a factor? *Emerg Med J*, 21:141–144, 2004.
- [12] Bui T. P., Werther G. A., Cameron F. J. Trends in diabetic ketoacidosis in childhood and adolescence: a 15-yr experience. *Pediatric Diabetes*, 3:82–88, 2002.
- [13] Cameron F. J., Kean M. J., Wellard R. M., Werther G. A., Neil J. J., Inder T. E. Insights into the acute cerebral metabolic changes associated with childhood diabetes. *Diabet Med*, 22:648–653, 2005.
- [14] Carlotti A. P. C. P., Bohn D., Halperin M. L. Importance of timing of risk factors for cerebral oedema during therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*, 88:170–173, 2003.
- [15] Chiasson J.-L., Aris-Jilwan N., Belanger R., Bertrand S., Beauregard H., Ekoe J.-M., Fournier H., Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*, 168:859–866, 2003.
- [16] Clarke W., Jones T., Rewers A., Dunger D., Klingensmith G. J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:134–145, 2009.
- [17] Collett-Solberg P. F. Diabetic ketoacidosis in children: review of pathophysiology and treatment with the use of the „two bags system“. *J Pediatr*, 77:9–16, 2001.

- [18] Couper J. J., Donaghue K. C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Presentation and phases of diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:13–16, 2009.
- [19] Court J. M., Cameron F. J., Berg-Kelly K., Swift P. G. F. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes*, 10:185–194, 2009.
- [20] Craig M. E., Hattersly A., Donaghue K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Definition, epidemiology, diagnosis and classification. *Pediatric Diabetes*, 10:3–12, 2009.
- [21] Craig M. E., Wong C. H., Alexander J., Maguire A. M., Silink M. Delayed referral of new-onset type 1 diabetes increases the risk of diabetic ketoacidosis. *MJA*, 190:219, 2009.
- [22] Danne T., Beyer P., Holl R. W., Kiess W., Kordonouri O., Lange K., Lepler R., Marg W., Neu A., Petersen M., Ziegler R. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. *Diabetes und Stoffwechsel*, 13:37–47, 2004.
- [23] Del Roio Liberatore R., Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)*, 82:249–254, 2006.
- [24] Delamater A. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:175–184, 2009.
- [25] Dunger D. B., Edge J. A. Predicting Cerebral Edema During Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*, 344:302–303, 2001.

- [26] Dunger D. B., Sperling M. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 133:134–140, 2004. A., Acerini C. L., Bohn D. J., Daneman D., Danne T. P. A., Glaser N. S., Hanas R., Hintz R. L., Levitsky L. L., Savage M. O., Tasker R. C., Wolfsdorf J. I.
- [27] Edge J. A., Ford-Adams M. E., Dunger D. B. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch. Dis. Child.*, 81:318–323, 1999.
- [28] Edge J. A., Hawkins M. M., Winter D. L., Dunger D. B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*, 85:16–22, 2001.
- [29] Edge J. A., Jakes R. W., Roy Y., Hawkins M., Winter D., Ford-Adams M. E., Murphy N. P., Bergomi A., Widmer B, Dunger D. B. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*, 49:2002–2009, 2006.
- [30] Edge J. A., Roy Y., Bergomi A., Murphy N. P., Ford-Adams M. E., Ong K. K., Dunger D. B. Conscious level in children with diabetic ketoacidosis is related to severity of acidosis and not to blood glucose concentration. *Pediatric Diabetes*, 7:11–15, 2006.
- [31] Eledrisi M. S., Alshanti M. S., Shah M. F., Brosoly B., Jaha N. Overview of the Diagnosis and Management of Diabetic Ketoacidosis. *Am J Med Sci*, 331:243–251, 2006.
- [32] Ellis D. A., Frey M. A., Naar-King S., Templin T., Cunningham P., Cakan N. Use of Multisystemic Therapy to Improve Regimen Adherence Among Adolescents With Type 1 Diabetes in Chronic Poor Metabolic Control. *Diabetes Care*, 28:1604–1610, 2005.

- [33] English P., Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *J Postgrad Med*, 80:253–261, 2004.
- [34] Eugster E. A., Francis G. and the Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position Statement: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Pediatrics*, 118:1244–1249, 2006.
- [35] Federici M. O., Benedetti M. M. Ketone bodies monitoring. *Diabetes Res Clin Pract*, 74:77–81, 2006.
- [36] Felner E. I., White P. C. Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatrics*, 108:735–740, 2001.
- [37] Fournier S. H., Weinzimer S. A., Katz L. E. L. Hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in children with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes*, 6:129–135, 2005.
- [38] Galler A., Rothe U., Stange T., Kunath H., Näge A., Vogel C., Nietzschmann U., Kiess W., Sächsisches Kinderdiabetesregister. Häufigkeit und klinische Charakteristika des Diabetes mellitus Typ 1 im Kindesalter in Sachsen. *Monatsschr Kinderheilk*, 152:163–168, 2004.
- [39] Galler A., Stange T., Müller G., Näge A., Vogel C., Kapellen T., Bartelt H., Kunath H., Koch R., Kiess W., Rothe U. Incidence of Childhood Diabetes in Children Aged Less than 15 Years and Its Clinical and Metabolic Characteristics at the Time of Diagnosis: Data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Horm Res Paediatr*, 74:285–291, 2010.
- [40] Geffken G. R., Williams L. B., Silverstein J. H., Monaco L., Rayfield A., Bell S. K. Metabolic Control and Nocturnal Enuresis in Children With Type 1 Diabetes. *J Pediatr Nurs*, 22:4–8, 2007.

- [41] Giani G., Janka H. U., Hauner H., Standl E., Schiel R., Neu A., Rathmann W., Rosenbauer J. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. pages 1–12, 2004.
- [42] Ginde A. A., Pelletier A. J., Camargo C. A. National Study of U.S. Emergency Department Visits With Diabetic Ketoacidosis, 1993-2003. *Diabetes Care*, 29:2117–2119, 2006.
- [43] Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J., Kaufman F., Quayle K., Roback M., Malley R., Kuppermann N. Risk Factors For Cerebral Edema In Children With Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*, 344:264–269, 2001.
- [44] Glaser N. S., Buonocore M. H. Cerebral metabolic alterations in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Medicine*, 22:515–516, 2005.
- [45] Glaser N. S., Wootton-Gorges S. L., Marcin J. P., Buonocore M. H., DiCarlo J., Neely E. K., Barnes P., Bottomly J., Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*, 145:164–171, 2004.
- [46] Gowrishankar M., Carlotti A. P. C. P., George-Hyslop C. St., Bohn D., Kamel K. S., Davids M. R., Halperin M. L. Uncovering the basis of a severe degree acidemia in a patient with diabetic ketoacidosis. *Q J Med*, 100:721–735, 2007.
- [47] Hale P. J., Crase J., Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J*, 289:1035–1038, 1984.
- [48] Halperin M. L., Maccari C., Kamel K. S., Carlotti A., Bohn D. Strategies to diminish the danger of cerebral edema in a pediatric patient presenting with diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes*, 7:191–195, 2006.
- [49] Hardern R. D., Quinn N. D. Emergency management of diabetic ketoacidosis in adults. *Emerg Med J*, 20:210–213, 2003.

- [50] Hattersly A., Bruining J., Shield J., Njolstad P., Donaghue K. C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Monogenic diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:33–42, 2009.
- [51] Hekkala A., Reunanen A., Koski M., Knip M., Veijola R. Age-related Differences in the Frequency of Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Diabetes Care*, 33:1500–1502, 2010.
- [52] Hensen J. Coma diabeticum. *Internist*, 44:1260–1274, 2003.
- [53] Hensen J., Thomas T., Müller-Ziehm J. Diabetische Ketoazidose und nicht-ketoazidotisches hyperosmolares diabetisches Koma. *Arzneimitteltherapie*, 24:432–42, 2006.
- [54] Herbst A., Kiess W. Diabetes mellitus Typ 1 - Perioperative Betreuung von Kindern und Jugendlichen. *Anaesthesist*, 56:454–460, 2007.
- [55] Ho J., Pacaud D., Hill M. D., Ross C., Hamiwka L., Mah J. K. Diabetic ketoacidosis and pediatric stroke. *CMAJ*, pages 327–328, 2005.
- [56] Holterhus P.M., Beyer P., Bürger-Büsing J., Danne T., Etspüler J., Heidtmann B., Holl R. W., Karges B., Kiess W., Kerr I., Kordonouri O., Lange K., Lepler R., Mark W., Näke A., Neu A., Petersen M., Podeswik A., von Sengbusch S., Stachow R., Wagner V., Ziegler R. *Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter*. Haak T., Kellerer M., 2009.
- [57] Ileri N. S., Büyükasik Y., Karaahmetoglu S., Özatli D., Sayinalp N., Özcebe O. I., Kirazli S., Müftüoglu O., Dünder S. V. Evaluation of the Haemostatic System during Ketoacidotic Deterioration of Diabetes mellitus. *Haemostasis*, 29:318–325, 1999.

- [58] Jackson W., Hofman P. L., Robinson E. M., Elliot R. B., Pilcher C. C., Cutfield W. S. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 2:154–159, 2001.
- [59] Jeha G., Haymond M. W. Clinical features and diagnosis of diabetic ketoacidosis in children. *UpToDate*, 13.2, 2005.
- [60] Joffe H. V., Abrahamson M. J. Case Study: Tea-Colored Urine in a Patient With Diabetic Ketoacidosis. *Clin Diabetes*, 22:197–198, 2004.
- [61] Kapellen T., Galler A., Nietzschmann U., Schille R., Kiess W. Prävalenz von Ketoazidosen bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1 in einem Zentrum für pädiatrische Diabetologie. *Monatsschr Kinderheilk*, 149:679–682, 2001.
- [62] Kapellen T., Siekmeyer W., Galler A., Schille R., Raile K., Kiess W. Behandlungsstrategien für Kinder und Jugendliche mit diabetischer Ketoazidose. *Kinder- und Jugendmedizin*, 1:1–5, 2005.
- [63] Karges B., Kapellen T., Neu A., Hofer S. E., Rohrer T., Rosenbauer J., Wolf J., Holl R. W. Long-Acting Insulin Analogs and the Risk of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 33:1031–1033, 2010.
- [64] Kershaw M. J. R., Newton T., Barrett T. G., Berry K., Kirk J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis: a report of three cases. *Diabet Med*, 22:645–647, 2005.
- [65] Kitabchi A. E., Murphy M. B., Spencer J., Matteri R., Karas J. Is a Priming Dose of Insulin Necessary in a Low-Dose Insulin Protocol for the Treatment of Diabetic Ketoacidosis? *Diabetes Care*, 31:2081–2085, 2008.

- [66] Kitabchi A. E., Umpierrez G. E., Murphy M. B., Barrett E. J., Kreisberg R. A., Malone J. I., Wall B. M. Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, 24:131–153, 2001.
- [67] Kitabchi A. E., Wall B. M. Management of Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician*, 60:455–464, 1999.
- [68] Kordonouri O., Maguire A. M., Knip M., Schober E., Lorini R., Holl R. W., Donaghue K. C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 10:204–210, 2009.
- [69] Koves I. H., Neutze J., Donath S., Lee W., Werther G. A., Barnett P., Cameron F. J. The Accuracy of Clinical Assessment of Dehydration During Diabetic Ketoacidosis in Childhood. *Diabetes Care*, 27:2485–2487, 2004.
- [70] Kreshak A., Chen E. H. Arterial Blood Gas Analysis: Are Its Values Needed for the Management of Diabetic Ketoacidosis? *Ann Emerg Med*, 45:550–551, 2005.
- [71] Kromeyer-Hauschild K., Wabitsch M., Kunze D., Geller F., Geiß H. C., Hesse V., von Hippel A., Jaeger U., Johnsen D., Korte W., Menner K., Müller G., Müller J. M., Niemann-Pilatus A., Remer T., Schaefer F., Wittchen H.-U., Zabransky S., Zellner K., Ziegler A., Hebebrand J. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149:807–818, 2001.
- [72] Lam T. I., Anderson S. E., Glaser N., O'Donnell M. E. Bumetanide Reduces Cerebral Edema Formation in Rats With Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes*, 54:510–516, 2005.
- [73] Lawrence S. E., Cummings E. A., Gaboury I., Daneman D. Population-based Study of Incidence and Risk Factors for Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr*, 146:688–692, 2005.

- [74] Lentze M. J., Schaub J., Schulte F. J., Spranger J. *Pädiatrie - Grundlagen und Praxis*, 2. Auflage. 2003.
- [75] Levitsky L. L. Symptomatic cerebral edema in diabetic ketoacidosis: the mechanism is clarified but still far from clear. *J Pediatr*, 145:149–150, 2004.
- [76] Lindholm Olinder A., Kernell A., Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 7:284–288, 2006.
- [77] Mahoney C. P., Vlcek B. W., DelAguila M. Risk Factors for Developing Brain Herniation During Diabetic Ketoacidosis. *Pediatr Neurol*, 21:721–727, 1999.
- [78] Marcin J. P., Glaser N., Barnett P., McCaslin I., Nelson D., Trainor J., Louie J., Kaufman F., Quayle K., Roback M., Malley R., Kuppermann N. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr*, 141:793–797, 2002.
- [79] Merkley K. Treating Diabetic Ketoacidosis in Children While Preventing Cerebral Edema: One Hospital's Protocol. *J Emerg Nurs*, 30:569–571, 2004.
- [80] Muir A. B., Quisling R. G., Yang M. C. K., Rosenbloom A. L. Cerebral Edema in Childhood Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*, 27:1541–1546, 2004.
- [81] Neu A. Statement der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Diabetologie (AGPD) zur Einführung einer Insulinpumpen-Zentrums-Zertifizierung. online, 2009.
- [82] Neu A., Hofer S. E., Karges B., Oeverink R., Rosenbauer J., Holl R. W. Ketoacidosis at Diabetes Onset Is Still Frequent in Children and Adolescents: A multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care*, 32:1647–1648, 2009.
- [83] Neu A., Willasch A., Ehehalt S., Hub R., Ranke M. B. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children – frequency and clinical presentation. *Pediatric Diabetes*, 4:77–81, 2003.

- [84] Nimri R., Phillip M., Shalitin S. Children Diagnosed with Diabetes during Infancy Have Unique Clinical Characteristics. *Horm Res*, 67:263–267, 2007.
- [85] Nimri R., Weintrob N., Benzaquen H., Ofan R., Fayman G., Phillip M. Insulin Pump Therapy in Youth With Type 1 Diabetes: A Retrospective Paired Study. *Pediatrics*, 117:2126–2131, 2006.
- [86] Okuda Y., Adroge H. J., Field J. B., Nohara H., Yamashita K. Counterproductive Effects of Sodium Bicarbonate in Diabetic Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 81:314–320, 1996.
- [87] Podar T., Solntsev A., Reunanen A., Urbonaite B., Zalinkevicius R., Karvonen M., LaPorte R. E., Tuomilehto J. Mortality in Patients With Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Finland, Estonia, and Lithuania. *Diabetes Care*, 23:290–294, 2000.
- [88] Prisco F., Picardi A., Iafusco D., Lorini R., Minicucci L., Martinucci M. E., Toni S., Cerutti F., Rabbone I., Buzzetti R., Crino A., Pozzilli P. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatric Diabetes*, 7:223–228, 2006.
- [89] Puliyel J. M. Osmotonicity of acetoacetate: possible implications for cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Med Sci Monit*, 9:170–173, 2003.
- [90] Puliyel J. M., Bhambhani V. Ketoacid levels may alter osmotonicity in dieabetic ketoacidosis and precipitate cerebral edema. *Arch Dis Child*, 88:366, 2003.
- [91] Puttha R., Cooke D., Subbarayan A., Odeka E., Ariyawansa I., Bone M., Doughty I., Patel L., Amin R. Low-dose (0,05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0,1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes - an observational study. *Pediatric Diabetes*, 11:12–17, 2010.

- [92] Quinn M., Fleischman A., Rosner B., Nigrin D. J., Wolfsdorf J. I. Characteristics at diagnosis of type 1 diabetes in children younger than 6 years. *J Pediatr*, 148:366–371, 2006.
- [93] Rewers M., Pihoker C., Donaghue K., Hanas R., Swift P., Klingensmith G. J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:71–81, 2009.
- [94] Roberts M. D., Slover R. H., Chase H. P. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatric Diabetes*, 2:109–114, 2001.
- [95] Rosenbloom A. L. Hyperglycemic Comas in Children: New Insights into Pathophysiology and Management. *Rev Endocr Metab Disord*, 6:297–306, 2005.
- [96] Rosenbloom A. L., Hanas R. Diabetic Ketoacidosis (DKA): Treatment Guidelines. *Clin Pediatr*, 35:261–266, 1996.
- [97] Rosenbloom A. L., Schatz D. A., Krischer J., P., Skyler J. S., Becker D. J., LaPorte R. E., Libman I., Pietropaolo M., Dosch H.-M., Finberg L., Muir A., Tamborlane W. V., Grey M., Silverstein J. H., Malone J. I. THERAPEUTIC CONTROVERSY Prevention and Treatment of Diabetic in Children. 85:494–522, 2000.
- [98] Rosenbloom A. L., Silverstein J. H., Amemiya S., Zeitler P., Klingensmith G. J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 10:17–32, 2009.
- [99] Rutledge J., Couch R. Initial Fluid Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Am J Emerg Med*, 18:658–660, 2000.

- [100] Seewi O., Vierzig A., Roth B., Schöna E. Symptomatic cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: effect of adjuvant octreotide infusion. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2:56, 2010.
- [101] Shastry R. M., Bhatia V. Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis. *Indian Pediatr*, 43:701–708, 2006.
- [102] Song E.-C., Chu K., Jeong S.-W., Jung K.-H., Kim S.-H., Kim M., Yoon B.-W. Hyperglycemia Exacerbates Brain Edema and Perihematoma Cell Death After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 34:2215–2220, 2003.
- [103] Strachan M.W. J., Nimmo G. R., Noye, K., Simpson D., Kelnar C. J. H. Management of cerebral oedema in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 19:241–247, 2003.
- [104] Trachtenbarg D. E. Diabetic Ketoacidosis. *Am Fam Physician*, 71:1705–1714, 2005.
- [105] Umpierrez G. E., Latif K., Stoevers J., Cuervo R., Park L., Freire A. X., Kitabchi A. E. Efficacy of Subcutaneous Insulin Lispro versus Continuous Intravenous Regular Insulin for the treatment of Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Am J Med*, 117:291–296, 2004.
- [106] Vanelli M., Chiari G., Ghizzoni L., Costi G., Giacalone T., Chiarelli F. Effectiveness of a Prevention Program for Diabetic Ketoacidosis in Children. *Diabetes Care*, 22:7–9, 1999.
- [107] Vanelli M., Scarabello C., Fainardi V. Available tools for primary ketoacidosis prevention at diabetes diagnosis in children and adolescents “The Parma campaign”. *Acta Biomed*, 79:73–78, 2008.
- [108] Vavilala M. S., Richards T. L., Roberts J. S., Chiu H., Pihoker C., Bradford H., Deeter K., Marro K. I., Shaw D. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med*, 11(3):332–338, 2010.

- [109] Wagner A., Risse A., Brill H.-L., Wienhausen-Wilke V., Rottmann M., Sondern K., Angelkort B. Therapy of Severe Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*, 22:674–677, 1999.
- [110] Wallace T. M., Matthews D. R. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *Q J Med*, 97:773–780, 2004.
- [111] Wolfsdorf J., Craig M.E., Daneman D., Dunger D., Edge J., Lee W. R. W., Rosenbloom A., Sperling M. A., Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium: Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 10:118–133, 2009.
- [112] Wolfsdorf J., Glaser N., Sperling M. A. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents. *Diabetes Care*, 29:1150–1159, 2006.